

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

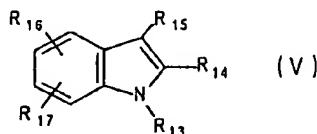


(51) 国際特許分類6 C07D 209/08, 209/10, 209/12, 401/06, 401/12, 417/06, A61K 31/40, 31/425, 31/44, 31/475	A1	(11) 国際公開番号 WO98/15530 (43) 国際公開日 1998年4月16日(16.04.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03592 (22) 国際出願日 1997年10月7日(07.10.97) (30) 優先権データ 特願平8/287676 1996年10月8日(08.10.96) JP 特願平9/187536 1997年6月27日(27.06.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)[JP/JP] 〒672 兵庫県姫路市飾磨区構1049-32 Hyogo, (JP) 井本隆文(IMOTO, Takafumi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-204 Ibaraki, (JP) 村井良行(MURAI, Yoshiyuki)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-302 Ibaraki, (JP) 平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-403 Ibaraki, (JP)	(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03592 (22) 国際出願日 1997年10月7日(07.10.97) (30) 優先権データ 特願平8/287676 1996年10月8日(08.10.96) JP 特願平9/187536 1997年6月27日(27.06.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)[JP/JP] 〒672 兵庫県姫路市飾磨区構1049-32 Hyogo, (JP) 井本隆文(IMOTO, Takafumi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-204 Ibaraki, (JP) 村井良行(MURAI, Yoshiyuki)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-302 Ibaraki, (JP) 平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-403 Ibaraki, (JP) (81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NZ, RU, SG, TR, US, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: INDOLE DERIVATIVES (54) 発明の名称 インドール誘導体 (57) Abstract Novel indole derivatives represented by general formula (V) or pharmaceutically acceptable salts thereof. Because of having hypoglycemic or PDE5-inhibitory activities, these compounds or salts thereof are useful as remedies for impaired glucose tolerance, diabetes, complication of diabetes, insulin resistant syndrome, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular diseases, hyperglycemia, hypertension; diseases characterized by angina pectoris, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerular diseases, tubular interstitial diseases, renal insufficiency, atherosclerosis, angiostenosis, peripheral vascular diseases, cerebral stroke, chronic reversible obstructive diseases, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma or intestinal motility disorders; sexual impotence, complication of diabetes, osteoporosis, nephritis, cancerous cachexia or post-PTCA reconstruction, wherein R ₁₃ to R ₁₅ represent each: 1) hydrogen, 2) lower alkyl, lower alkylthio or lower alkoxy-substituted lower alkyl, or 3) lower alkyl, hydroxy, hydroxylated lower alkyl, lower alkyloxy, etc. bonded to or substituted by aryl or a heterocycle; provided that R ₁₃ to R ₁₅ do not represent hydrogen at the same time; R ₁₆ represents: 1) hydrogen, or 2) lower alkyl; and R ₁₇ represents optionally esterified carboxy. <div data-bbox="698 1197 1380 1512"></div>		

(57) 要約

下記一般式(V)で表される

新規なインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩が提供された。これらの化合物又はその塩は、血糖降下活性又はPDE5阻害活性を有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、又は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インボテンス、糖尿病合併症、骨粗鬆症、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄等の治療剤として有用である。

〔式中、 $R_{13} \sim R_{15}$ は

1)水素原子、

2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は

3)アリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換された低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基等、 $R_{13} \sim R_{15}$ は同時に水素原子でなく、 R_{16} は

1)水素原子、又は

2)低級アルキル基

であり、 R_{17} はカルボキシ基又はエステル化されたカルボキシ基である。]

PCTに基づいて公開される国際出版のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MK	マケドニア国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KR	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア			SD	スーダン		

明細書

インドール誘導体

技術分野

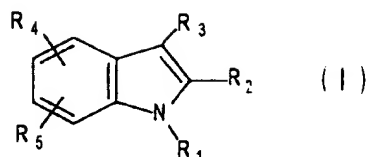
本発明は、新規なインドール誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下活性又はPDE 5阻害作用を有する新規なインドール誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩に関する。また本発明は上記インドール誘導体又はそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

発明の開示

本発明は、新規なインドール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩、並びに上記インドール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、又は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿

病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、骨粗鬆症（特に糖尿病性もしくは前糖尿病症状によるもの）、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、次式（I）で表される新規なインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、又は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、骨粗鬆症（特に糖尿病性もしくは前糖尿病症状によるもの）、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供した。



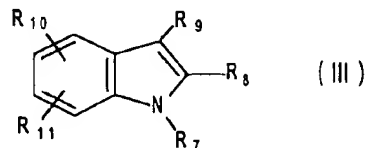
[式中、 $R_1 \sim R_3$ は

- 1) 水素原子、
- 2) 低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は
- 3) 低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよく、 $R_1 \sim R_3$ は同時に水素原子でなく、 R_4 は

- 1) 水素原子、又は
 - 2) 低級アルキル基
- であり、 R_5 は
- 1) カルボキシ基、
 - 2) エステル化されたカルボキシ基、又は
 - 3) アミド化されたカルボキシ基

を意味する。]

また、本発明者らは、次式 (III) 及び (V) で表される新規なインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩を提供した。



[式中、 $R_7 \sim R_9$ は

- 1) 水素原子、
- 2) 低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は

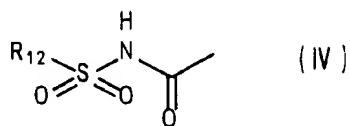
3) ハロゲン原子、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基及び複素環低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい、

アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、 $R_7 \sim R_9$ は同時に水素原子でなく、 R_{10} は

- 1) 水素原子、又は

- 2) 低級アルキル基

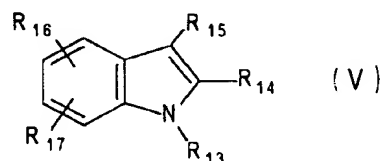
であり、 R_{11} は下記一般式 (IV) で表される置換基



(式中、 R_{12} は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコシアリール基で置換されていてもよい、

- a) アルキル基、
- b) アルケニル基、
- c) アリール基、
- d) 複素環基、又は
- e) 低級シクロアルキル基

を意味し、式 (IV) 中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離し R_{12} と環を形成していてもよい。ただし、 R_{12} がアリール基の場合、 R_7 は水素原子である。)]



[式中、 $R_{13} \sim R_{15}$ は

- 1) 水素原子、
- 2) 低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は
- 3) 低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アル

キル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよく、 $R_{13} \sim R_{15}$ は同時に水素原子でなく、 R_{16} は

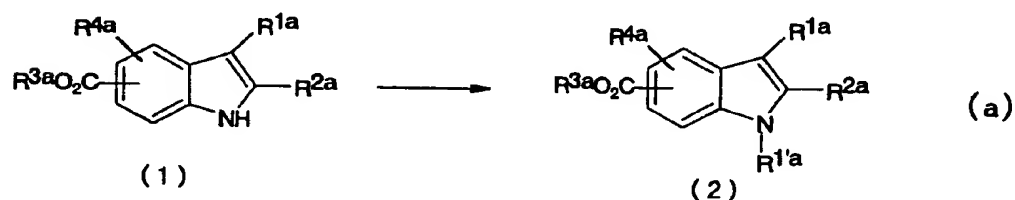
1) 水素原子、又は

2) 低級アルキル基

であり、 R_{17} はカルボキシ基又はエステル化されたカルボキシ基である。]

本発明によって提供されるインドール誘導体の製造法を以下に説明する。

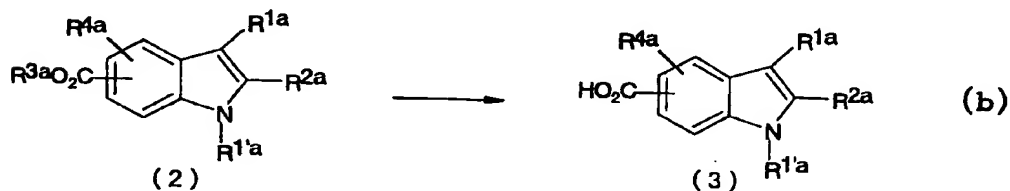
反応式 (a) において、化合物 (1) に水素化ナトリウムあるいはリチウムジイソプロピルアミド等の強塩基を作用させた後、 $R^{1'a}$ の塩化物、臭化物、ヨウ化物、トルエンスルホネート、メタンスルホネートを反応させることにより化合物 (2) が製造できる。あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ピリジン、トリエチルアミンに代表される無機塩基又は有機塩を使用しても化合物 (2) を合成することができるが、 $R^{1'a}$ が水素の場合、3位への反応も並行して進行する。



(式中、 $R^{1'a}$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'a}$ はそれぞれ 1) 水素原子、2) 低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は 3) 低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよ

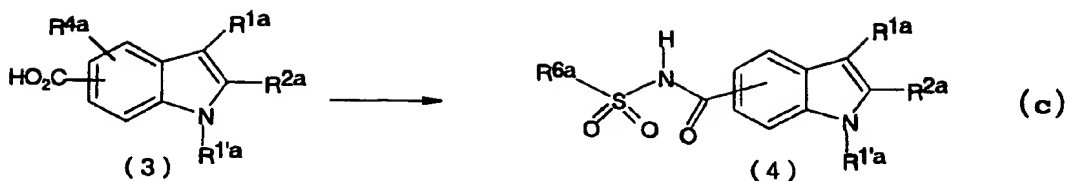
い低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよく、 R^{1a} 、 $R^{1'a}$ 、および R^{2a} は同時に水素原子でなく、 R^{3a} はアルキル基であり、 R^{4a} は水素原子又は低級アルキル基である。）

化合物（２）を水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基により加水分解して化合物（３）の化合物が製造できる（反応式（ｂ））。



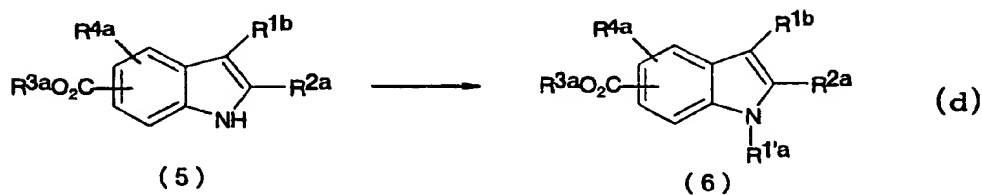
（式中、 R^{1a} 、 $R^{1'a}$ 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} はそれぞれ前記と同様の意味を表す。）

化合物（３）にカルボニルジイミダゾールあるいは１－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－３－エチルカルボジイミドあるいはジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボキシ基の活性化剤を作用させた後、塩基の存在下でスルホンアミド類を作用させることにより、化合物（４）が製造できる（反応式（ｃ））。なお、スルホンアミド上に反応する置換基がある場合には、この時に環化反応が進行してスルタムとなることもある。



(式中、 R^{1a} 、 $R^{1'a}$ 、 R^{2a} 、 R^{4a} はそれぞれ前記と同様の意味を表し、 R^{6a} は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコシアリール基で置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基、複素環基又は低級シクロアルキル基を意味し、式中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離し R^{6a} と環を形成していてもよい。)

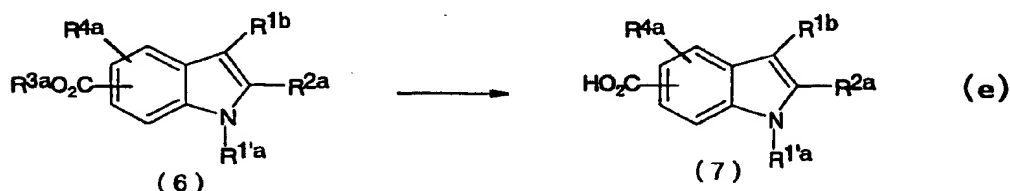
反応式(a)と同様の方法により、化合物(5)から化合物(6)が製造できる(反応式(d))。



(式中、 $R^{1'a}$ 、 R^{2a} 及び R^{4a} はそれぞれ前記と同様の意味を表し、 R^{1b} は低級アルカノイル基、又はアリールカルボニル基もしくは複素環カルボニル基であり、該アリールカルボニル基もしくは複素環カルボニル基はさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリ

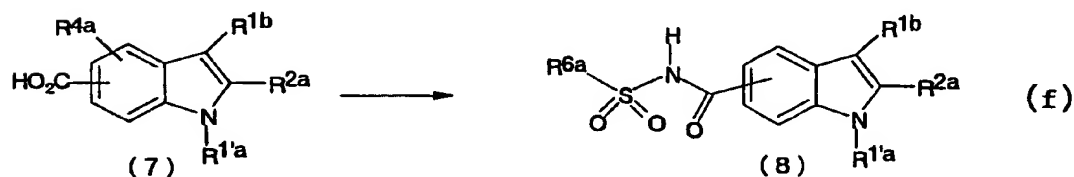
ール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよく、 R^{3a} は低級アルキル基である。）

反応式（b）と同様の方法により、化合物（6）から化合物（7）が製造できる（反応式（e））。



（式中、 $R^{1'a}$ 、 R^{2a} 、 R^{1b} 、 R^{4a} はそれぞれ前記と同様の意味を表し、 R^{3a} は低級アルキル基である。）

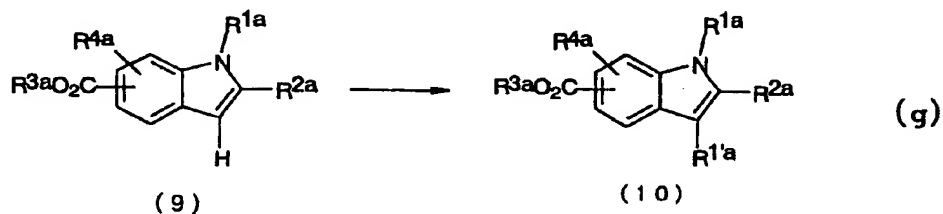
反応式（c）と同様の方法により、化合物（7）から化合物（8）が製造できる（反応式（f））。なお、スルホンアミド上に反応する置換基がある場合には、この時に環化反応が進行してスルタムとなることもある。



（式中、 $R^{1'a}$ 、 R^{2a} 、 R^{1b} 、 R^{4a} 、 R^{6a} はそれぞれ前記と同様の意味を表す。）

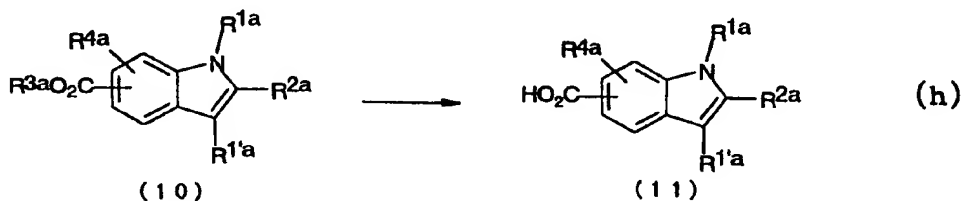
反応式（g）において、化合物（9）は、酸化銀（I）の存在下で $R^{1'a}$ の塩化物、臭化物、ヨウ化物を作用させると化合物（10）に変換できる。さらにヨウ化ナトリウムあるいはヨウ化カリウムを存在させることにより、成績が向上することもある。別法として、化合物（9）を酒石酸水素カリウムあるいは酒石酸水素ナトリウムの存在下で同様に反応させても化合物（10）が得られる。さらに

ヨウ化ナトリウムあるいはヨウ化カリウムを存在させることにより、成績が向上することがある。また、塩化物、臭化物、ヨウ化物の代わりに対応するトルエンスルホネートあるいはメタンスルホネートを用いても化合物(10)が得られる。



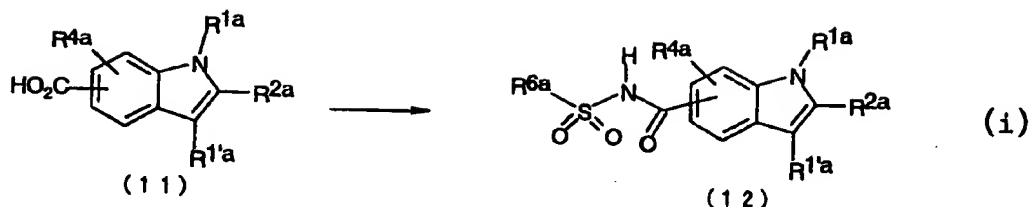
(式中、 R^{1a} 、 $R^{1'a}$ 、 R^{2a} 、 R^{4a} は前記と同様の意味を表し、 R^{3a} はアルキル基である。)

反応式(b)と同様の方法により、化合物(10)から化合物(11)が製造できる(反応式(h))。



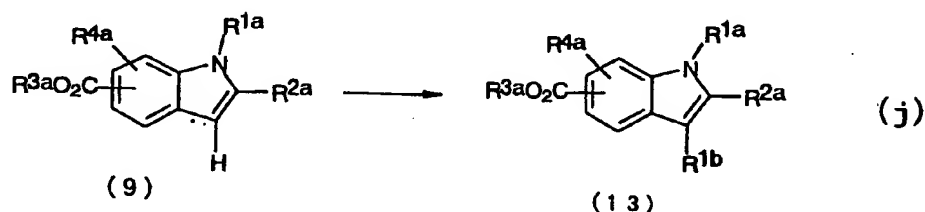
(式中、 R^{1a} 、 $R^{1'a}$ 、 R^{2a} 、 R^{4a} は前記と同様の意味を表し、 R^{3a} はアルキル基である。)

反応式(c)と同様の方法により、化合物(11)から化合物(12)が製造できる(反応式(i))。なお、スルホンアミド上に反応する置換基がある場合には、この時に環化反応が進行してスルタムとなることもある。



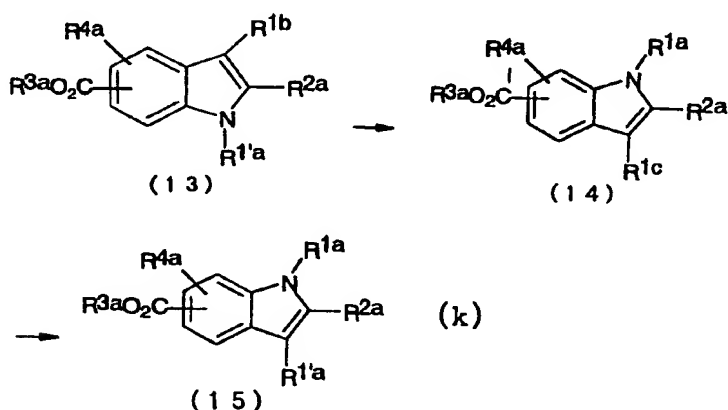
(式中、 R^{1a} 、 $R^{1'a}$ 、 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{6a} は前記と同様の意味を表す。)

反応式 (j) において、化合物 (9) は塩化アルミニウム、塩化スズ (IV)、塩化スズ (II)、塩化鉄 (III)、ボロントリフルオリドあるいは硫酸ジルコニアなどの強ルイス酸の存在下で塩化低級アルカノイルもしくは臭化低級アルカノイル、又はアリールカルボニルクロライドもしくはブロマイド、又は複素環カルボニルクロライドもしくはブロマイド (該アリールカルボニルクロライドもしくはブロマイド又は複素環カルボニルクロライドもしくはブロマイドはさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよい) と反応させることにより、化合物 (13) に変換できる。



(式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{1b} 及び R^{4a} はそれぞれ前記と同様の意味を表し、 R^{3a} はアルキル基である。)

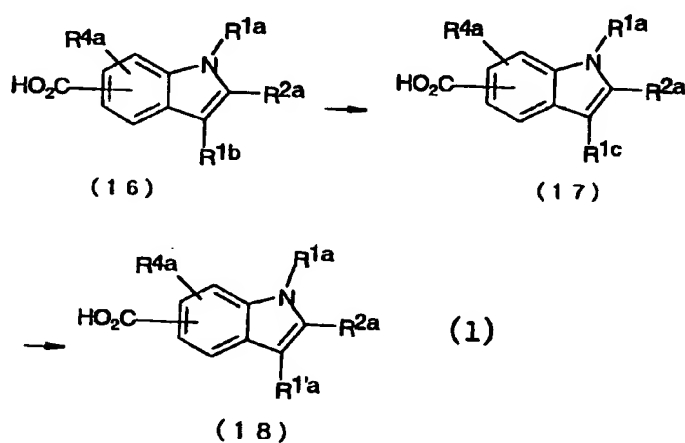
反応式 (k) において、化合物 (13) は水素化ホウ素ナトリウムあるいはボラン-テトラヒドロフラン錯体に代表される金属ヒドリドにより化合物 (14) に変換できる。化合物 (14) はトリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいは硫酸の存在下で水素化ホウ素ナトリウムを作用させることにより化合物 (15) に変換できる。また化合物 (14) はトリフルオロ酢酸の存在下でトリエチルシランに代表されるトリアルキルシランを作用させても化合物 (15) に変換できる。さらに、トリフルオロ酢酸の存在下でトリエチルシランに代表されるトリアルキルシランを作用させる条件では、化合物 (13) から化合物 (15) を一段階で得ることも可能である。



(式中、 R^1a 、 R^1c 、 R^2a 及び R^4a はそれぞれ前記と同様の意味を表し、 R^3a はアルキル基であり、 R^1c は低級アルキルヒドロキシメチル基、又はアリールヒドロキシメチル基もしくは複素環ヒドロキシメチル基であり、該アリールヒドロキシメチル基又は複素環ヒドロキシメチル基はさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級ア

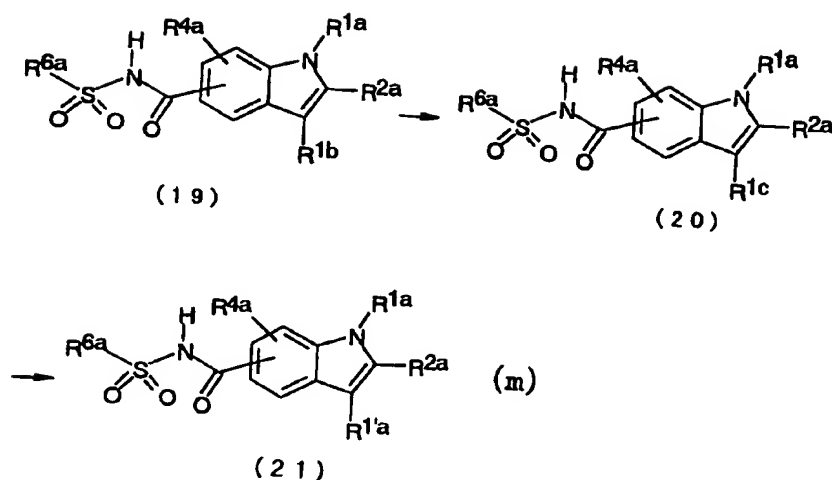
ルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよい。）

反応式 (k) と同様の方法により、化合物 (16) から化合物 (17) を経由して化合物 (18) が得られる (反応式 (1))。



(式中、 R^{1a} 、 $\text{R}^{1'a}$ 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{4a} はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)

反応式 (k) と同様の方法により、化合物 (19) から化合物 (20) を経由して化合物 (21) が得られる (反応式 (m))。

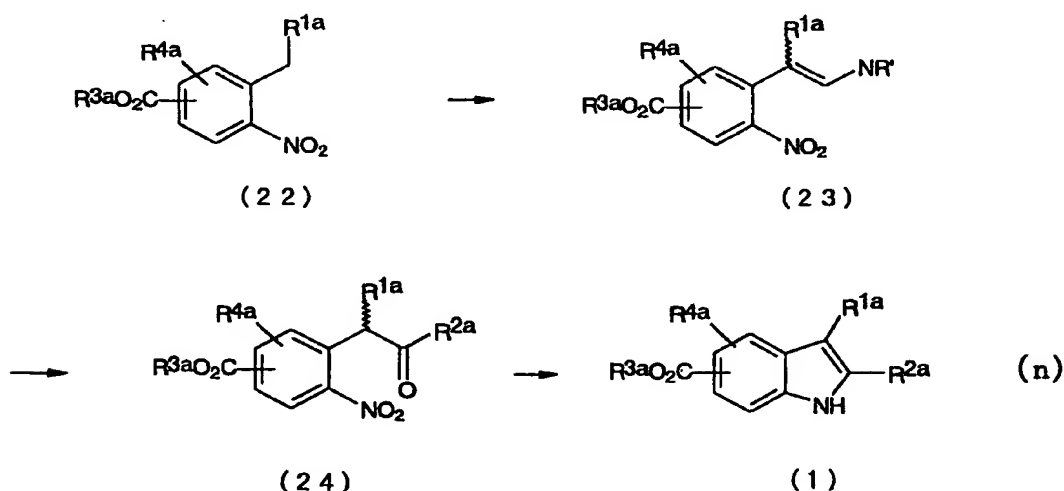


(式中、 R^{1a} 、 $R^{1'a}$ 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{6a} はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)

化合物(13)はトリフルオロ酢酸及びトリエチルシランに代表されるトリアルキルシランの存在下でアルデヒドと反応させることにより、化合物(17)を経由して化合物(18)に変換できる。また、化合物(13)は、ヒドラジン、及び水酸化ナトリウム、水酸化カリウムに代表されるアルカリを反応させることにより、化合物(18)に変換できる。

また、化合物(1)は「ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー、1992、35、2419」、「US-5212195」、「US-4894386」、「EP-0242167」に記載の方法により合成できる。すなわち、化合物(22)にN、N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールに代表されるN、N-ジアルキルホルムアミドを反応させ、化合物(23)とする。 R^{2a} が1) 低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は2) 低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低

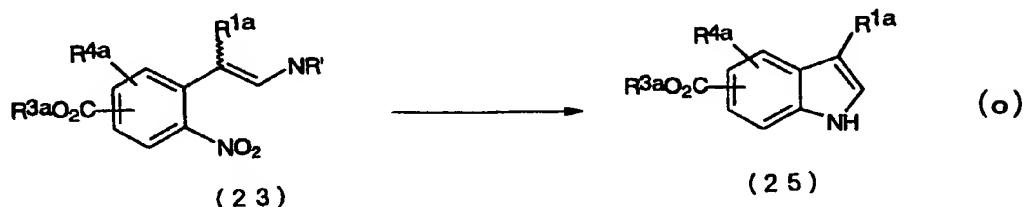
級アルキルチオ基（それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよい）の場合には、化合物（23）と塩化低級アルカノイル又は臭化低級アルカノイルから化合物（24）とし、これを水素雰囲気下でパラジウム－炭素に代表される水素化触媒によりニトロ基を還元して（1）を合成する（反応式（n））。ニトロ基の還元方法としては、このほかに、1）還元鉄、亜鉛による還元、2）ハイドロサルファイトナトリウムによる還元、3）パラジウム－炭素に代表される遷移金属触媒の存在下での、蟻酸あるいは蟻酸アンモニウムによる還元、4）ニッケルによる還元などが挙げられる。



(式中、 R^{1a} 、 R^{4a} はそれぞれ前記と同様の意味を表し、 R^{2a} は1)低級アルキル

基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は2)低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよく、 R^{3a} はアルキル基であり、 R' は低級アルキル基である。)

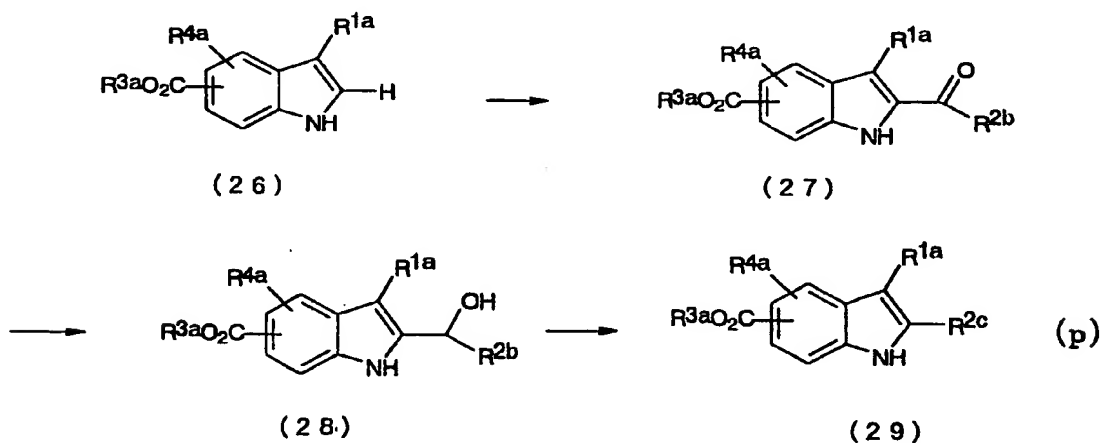
また、化合物(1)において R^{2a} が水素の化合物(25)は、化合物(23)を水素雰囲気下でパラジウム-炭素に代表される水素化触媒によりニトロ基を還元することにより合成できる(反応式(o))。ニトロ基の還元方法としては、このほかに、1)還元鉄、亜鉛による還元、2)ハイドロサルファイトナトリウムによる還元、3)パラジウム-炭素に代表される遷移金属触媒の存在下での、蟻酸あるいは蟻酸アンモニウムによる還元、4)ニッケルによる還元などが挙げられる。



(式中、 R^{1a} 、 R^{4a} 、 R' はそれぞれ前記と同様の意味を表し、 R^{3a} はアルキル

基である。)

また、化合物(1)において R^{1a} が低級アルキル基で、 R^{2a} が水素の化合物(26)から反応式(p)の方法により、化合物(1)において R^{1a} が低級アルキル基で、 R^{2a} が低級アルキル基又はアリール低級アルキル基(該アリール低級アルキル基は、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよい)である化合物(29)に変換することができる。すなわち、化合物(26)は反応式(j)と同様の方法により化合物(27)に変換できる。化合物(27)は反応式(k)と同様の方法により化合物(28)を経由して、化合物(29)に変換できる。



(式中、 R^{1a} は低級アルキル基であり、 R^{2b} は低級アルキル基又はアリール低級アルキル基(該アリール低級アルキル基は、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アル

キルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよい）であり、 R^{3a} は低級アルキル基であり、 R^{2c} は低級アルキル基又はアリール低級アルキル基（該アリール低級アルキル基は、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよい）であり、 R^{4a} は前記と同様の意味を表す。）

上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じて通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じて通常の有機化合物精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製できる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行われる。

本明細書の上記及び以下の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好ましい例及び詳細を以下に説明する。

低級とは特に指示がなければ、炭素数8以下を意味するものとする。

アルキル基とは炭素原子数1～20のものを意味し、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル

基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、*n*-ヘブチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、*n*-オクチル基、1-メチルヘブチル基、2-メチルヘブチル基、3-メチルヘブチル基、4-メチルヘブチル基、5-メチルヘブチル基、6-メチルヘブチル基、1-エチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、1, 1-ジメチルヘキシル基、2, 2-ジメチルヘキシル基、3, 3-ジメチルヘキシル基、*n*-ノニル基、1-メチルオクチル基、2-メチルオクチル基、3-メチルオクチル基、4-メチルオクチル基、5-メチルオクチル基、6-メチルオクチル基、7-メチルオクチル基、1-エチルヘブチル基、2-エチルヘブチル基、1, 1-ジメチルヘブチル基、2, 2-ジメチルヘブチル基、3, 3-ジメチルヘブチル基、*n*-デシル基、1-メチルノニル基、2-メチルノニル基、3-メチルノニル基、4-メチルノニル基、1-エチルオクチル基、2-エチルオクチル基、*n*-ウンデシル基、*n*-ドデシル基、*n*-トリデシル基、*n*-テトラデシル基、*n*-ペンタデシル基、*n*-ヘキサデシル基、及び*n*-オクタデシル基などの直鎖状又は分岐状のアルキル基を挙げることができ、好適には炭素数3~8のものが挙げられる。

アルケニル基とは、炭素数2~20のものを意味し、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペ

ンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-メチル-1-ペンテニル基、3-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、1-ヘプテニル基、1-オクテニル基、1-ノネニル基、1-デセニル基、1-ウンデセニル基、1-ドデセニル基、1-トリデセニル基、1-テトラデセニル基、1-ペンタデセニル基、1-ヘキサデセニル基及び1-オクタデセニル基などの直鎖状又は分岐状のアルケニル基を挙げることができ、好適には炭素数3～8のものが挙げられる。

低級アルケニル基の好適なものとしては、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-メチル-1-ペンテニル基、3-メチル-1-ペンテニル基及び4-メチル-1-ペンテニル基などの直鎖状又は分岐状のアルケニル基を挙げることができ、好適には炭素数2～4のものが挙げられる。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子であり、好適なものとしてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

ハロ低級アルキル基とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子が

置換した炭素数 8 までの直鎖状又は分岐状アルキル基であり、好適にはフッ素原子、塩素原子、及び臭素原子が置換した炭素数 8 まで、より好適には炭素数 1～3 の直鎖状又は分岐状アルキル基である。例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、1, 2-ジブロモエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロピル基、1-ブロモプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2-ブロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、1, 2-ジフルオロプロピル基、1, 2-ジクロロプロピル基、1, 2-ジブロモプロピル基、2, 3-ジフルオロプロピル基、2, 3-ジクロロプロピル基、2, 3-ジブロモプロピル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基、2-フルオロブチル基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、2-フルオロペンチル基、2-クロロペンチル基、2-ブロモペンチル基、5-フルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、5-ブロモペンチル基、パーフルオロペンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシル基、パーフルオロヘキシル基、2-フルオロヘプチル基、2-クロロヘプチル基、2-ブロモヘプチル基、7-フルオロヘプチル基、7-クロロヘプチル基、7-ブロモヘプチル基、及びパーフルオロヘプチル基などが挙げられる。

低級アルコキシ基とは炭素数6までの直鎖状及び分岐状アルキルオキシ基である。例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*i*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*sec*-ブチルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、2,2-ジメチルプロピルオキシ基、2-メチルブトキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基、*t*-ヘキシルオキシ基、*sec*-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1,1-ジメチルブチルオキシ基、2,2-ジメチルブチルオキシ基、3,3-ジメチルブチルオキシ基、及び1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基などが挙げられる。さらに好適にはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*i*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*sec*-ブチルオキシ基、及び*t*-ブチルオキシ基などが挙げられ、好適には炭素数1~3のものが挙げられる。

低級アルキルチオ基とは、低級アルキル基が結合したチオ基を意味する。

低級アルコキシ低級アルキル基とは、低級アルコキシで置換された低級アルキル基である。

オキシ低級アルキル基とは、オキシ基で置換された低級アルキル基を意味する。

低級アルキルオキシ基とは、低級アルキル基が結合したオキシ基を意味する。

置換されていてもよいイミノ基とは、低級アルキル基等で置換されていてもよいイミノ基を意味する。

窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基とは、低級アルキル基が結合したイミノ基であり、さらに窒素原子が低級アルキル基等で置換されていてもよいものを意味する。

チオ低級アルキル基とは、チオ基で置換された低級アルキル基を意味する。

低級アルキルチオ基とは、低級アルキル基が結合したチオ基を意味する。

低級シクロアルキル基とは炭素数 3～7 のシクロアルキル基であり、好適にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、及びシクロヘプチル基などが挙げられ、より好適にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

好適な「エステル化されたカルボキシ基」としては、下記に示すものを挙げることができる。

エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、低級アルキルエステル（たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなど）、この低級アルキルエステルは適当な置換基を少なくとも 1 個有していてもよく、その例としては、たとえば低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル [たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1-（又は 2-）アセトキシエチルエステル、1-（又は 2-、又は 3-）アセトキシプロピルエステル、1-（又は 2-、又は 3-、又は 4-）アセトキシブチルエステル、1-（又は 2-）プロピオニルオキシエチルエステル、1-（又は 2-、又は 3-）プロピオニルオキシプロピルエステル、1-（又は 2-）ブチリルオキシエチルエステル、1-（又は 2-）イソブチリルオキシエチルエステル、1-（又は 2-）ピバロイルオキシエチルエステル、1-（又は 2-）ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3, 3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1-（又は 2-）ペンタノイルオキシエチルエステルなど]、低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステル（たとえば 2-メシルエチルエステルなど）、モノ（又はジ又はトリ）ハロ（低級）アルキ

ルエステル（たとえば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステルなど）；低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル [たとえばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、第三級ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、1-（又は2-）メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（又は2-）エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（又は2-）イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど]、フタリジリデン（低級）アルキルエステル、又は（5-低級アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）（低級）アルキルエステル [たとえば（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、（5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、（5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）エチルエステルなど]；低級アルケニルエステル（たとえばビニルエステル、アリルエステルなど）；低級アルキニルエステル（たとえばエチニルエステル、プロピニルエステルなど）；適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアル（低級）アルキルエステル（たとえばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシー-3, 5-ジ第三級ブチルベンジルエステルなど）；適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアリールエステル（たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど）；フタリジルエステル；などを挙げることができる。

このように定義される保護されたエステル化されたカルボキシの好ましい例としては、低級アルコキシカルボニル及びフェニル（又はニトロフェニル）（C1-C4）アルコキシカルボニルを挙げることができ、最も好ましいものとしては

、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル及びベンジルオキシカルボニルを挙げることができる。

好適な「アミド化されたカルボキシ基」としては、以下のものを挙げることができる。

カルバモイル基、

モノ又はジ低級アルキルカルバモイル基（低級アルキル基は前記のものを挙げることができる）〔例えばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、*n*-ブチルカルバモイル、*t*-ブチルカルバモイル、*N*-メチル-*N*-(ピリジルメチル)カルバモイル等〕、

アリール低級アルキルカルバモイル基（アリール基及び低級アルキル基は前記のものを挙げることができる）〔例えばベンジルカルバモイル、3, 4-メチレンジオキシベンジルカルバモイル、ジアミノベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル〕、

炭素数3～7のシクロ低級アルキルカルバモイル基（シクロ低級アルキル基は前記のものを挙げることができる）〔例えばシクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等〕、

アリールカルバモイル（アリール基は前記のものを挙げることができる）〔例えばフェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等〕、

複素環カルバモイル基（複素環は前記のものを挙げることができる）〔例えばチアゾリルカルバモイル、チアジアゾリルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、トリアゾリルカルバモイル、テトラゾリルカルバモイル、*N*-メチル-*N*-ピリジンカルバモイル、モルホリノカルバモイル等〕、

複素環低級アルキルカルバモイル基（複素環低級アルキル基は前記のものを挙げることができる）〔例えばモルホリノエチルカルバモイル、ピリジルメチルカルバモイル、メチレンジオキシベンジルカルバモイル等〕、

窒素原子が窒素含有複素環の一員となっているN-置換カルバモイル（例えばモルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-バーヒドロアゼビニルカルボニル、1,1-ジオキソチアゾリジンカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニルカルボニル、4-メチル-1-ピペラジニルカルボニル、カルボキシピロリジノカルボニル等）、

置換スルホニルカルバモイル基など。

また該置換スルホニルカルバモイル基の置換基としては、前記の、炭素数20までのアルキル基、アルケニル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基等が挙げられ、該アリール基は、前記の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基等で置換されていてもよい。具体的には、ナフタレンスルホニルカルバモイル、ベンゼンスルホニルカルバモイル、ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル、トリハロベンゼンスルホニルカルバモイル、低級アルコキシベンゼンスルホニルカルバモイル、ハロベンゼンスルホニルカルバモイル、モノ又はジ低級アルキルベンゼンスルホニルカルバモイル、炭素数1~20のアルカンスルホニルカルバモイル（2,2-ジメチルエタンスルホニルカルバモイル、ブタンスルホニルカルバモイル、プロパンスルホニルカルバモイル、イソプロパンスルホニルカルバモイル、エタンスルホニルカルバモイル、メタンスルホニルカルバモイル、オクタンスルホニルカルバモイル、ペンタンスルホニルカルバモイル、イソペンタンスルホニルカルバモイル、ヘキサンスルホニルカルバモイル等）、トリハロ（低級）アルカンスルホニルカルバモイル（トリフルオロメタンスルホニルカルバモイル等）、フェニル（低級）アルカンスルホニルカルバモイル、トリ低級アルカンスルホニルカルバモイル、低級アルキルチオ低級アルカンスルホニルカルバモイル、低級アルコキシ

(低級) アルカンスルホニルカルバモイル、キノリンスルホニルカルバモイル、ヒドロキシ低級アルカンスルホニルカルバモイル (2-ヒドロキシブタンスルホニルカルバモイル、3-ヒドロキシブタンスルホニルカルバモイル、2-ヒドロキシペンタンスルホニルカルバモイル) 等、アルケンスルホニルカルバモイル (エチレンスルホニルカルバモイル、1-ペンテンスルホニルカルバモイル等)、複素環スルホニルカルバモイル (2-チオフエンスルホニルカルバモイル、8-キノリンスルホニルカルバモイル等) が挙げられる。

低級アルカノイル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状及び分岐状アルキルカルボニル基である。例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、*i*-プロピルカルボニル基、*n*-ブチルカルボニル基、*i*-ブチルカルボニル基、*sec*-ブチルカルボニル基、*t*-ブチルカルボニル基、*n*-ペンチルカルボニル基、*i*-ペンチルカルボニル基、*sec*-ペンチルカルボニル基、2, 2-ジメチルプロピルカルボニル基、2-メチルブチルカルボニル基、*n*-ヘキシルカルボニル基、*i*-ヘキシルカルボニル基、*t*-ヘキシルカルボニル基、*sec*-ヘキシルカルボニル基、2-メチルペンチルカルボニル基、3-メチルペンチルカルボニル基、1-エチルブチルカルボニル基、2-エチルブチルカルボニル基、1, 1-ジメチルブチルカルボニル基、2, 2-ジメチルブチルカルボニル基、3, 3-ジメチルブチルカルボニル基、及び1-エチル-1-メチルプロピルカルボニル基などが挙げられる。さらに好適にはメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、*i*-プロピルカルボニル基、*n*-ブチルカルボニル基、*i*-ブチルカルボニル基、*sec*-ブチルカルボニル基、及び*t*-ブチルカルボニル基など、炭素数1~4のアルキル基が結合したカルボニル基が挙げられる。

アリール基とは、本明細書全体において炭素数6~10のもの、例えばフェニル基、ナフチル基等を含み、単にナフチル基といった場合は1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む。また、そのベンゼン環上及びナフタレン環上に前記のハロゲ

ン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基などの置換基を有していてもよい。

アリール低級アルキル基はベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、及びナフチルヘキシル基を含み、前記のアリール基で前記の低級アルキル基が置換されたものを意味する。

アリール低級アルキルオキシ基は、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、フェニルブチルオキシ基、フェニルペンチルオキシ基、フェニルヘキシルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基、ナフチルプロピルオキシ基、ナフチルブチルオキシ基、ナフチルペンチルオキシ基等を含み、またそのベンゼン環上及びナフタレン環上に置換基を有していてもよい。

アリール低級アルケニル基は、フェニルエテニル基、ナフチルエテニル基など、前記アリール基が結合した炭素数6以下のアルケニル基等を含む。

複素環基としては後記のものが挙げられ、具体的にはビリジル基、キノリル基、イソキノリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジベンゾフラニル基、チアナフタレニル基、1H-1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基等を含み、これらは、例えばハロイソキノリル基、メチルイソキノリル基のように前記のハロゲン原子、低級アルキル基などの置換基を有していてもよい。

また、単にビリジル基といった場合は、2-ビリジル基、3-ビリジル基、及び4-ビリジル基を含み、結合位置を規定するものではない。同様に他の複素環基についても結合位置を規定するものではない。

好適な「複素環基」は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などの少なくとも1個

の複素原子を有する飽和又は不飽和の単環又は多環複素環基を意味する。

より好ましい例としては、下記の複素環基、

—窒素原子 1 ないし 5 個を有する 7 ないし 12 員、好ましくは 9 又は 10 員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリジル、テトラゾロピリダジニル（たとえばテトラゾロ [1, 5-b] ピリダジニルなど）、ジヒドロトリアゾロピリダジニルなど；

—硫黄原子 1 ないし 3 個を有する 7 ないし 12 員、好ましくは 9 又は 10 員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）又はその S, S-二酸化物、たとえばジチアナフタレニル（たとえば 4H-1, 3-ジチアナフタレニル、1, 4-ジチアナフタレニルなど）、ベンゾチオフェニル又はその S, S-二酸化物（たとえばベンゾ [a] チオフェニル又はその S, S-二酸化物、ベンゾ [b] チオフェニル又はその S, S-二酸化物など）など；

—窒素原子 1 ないし 4 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 又は 6 員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル及びその N-オキサイド、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（たとえば 4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（たとえば 1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）、ジヒドロトリアジニル（たとえば 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル、2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニルなど）など；

—窒素原子 1 ないし 4 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 又は 6 員の飽和複素単環基、たとえばアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニルなど；

—酸素原子 1 ないし 2 個及び窒素原子 1 ないし 3 個を有する 7 ないし 12 員、好

ましくは9又は10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；

—酸素原子1ないし2個及び窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5又は6員の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；

—酸素原子1ないし2個及び窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5又は6員の飽和複素単環基、たとえばモルホリニルなど；

—硫黄原子1ないし2個及び窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員、好ましくは9又は10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；

—硫黄原子1ないし2個及び窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5又は6員の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、1, 2-チアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（たとえば1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリルなど）など；

—硫黄原子1ないし2個及び窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5又は6員の飽和複素単環基、たとえばチアソリジニルなど；

—硫黄原子1個を有する3ないし8員、好ましくは5又は6員の不飽和複素単環基、たとえばチエニルなど；などを挙げることができる。

複素環低級アルキル基とは、複素環基で置換された低級アルキル基を意味する。

複素環低級アルキルオキシ基とは、複素環低級アルキル基が結合したオキシ基を意味する。

複素環低級アルケニル基とは、複素環基で置換された低級アルケニル基を意味する。

好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル、芳香族アシル、複素環アシル、ならびに芳香族基又は複素環基が結合した脂肪族アシルであって、カルボン酸、炭酸、スルホン酸、カルバミン酸などから誘導されたアシルを挙げることができる。

この脂肪族アシルとしては、飽和又は不飽和の非環式又は環式のもの、たとえば低級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなど）などのアルカノイル、低級アルキルスルホニル（たとえばメシル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなど）などのアルキルスルホニル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル（たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニルなど）などのアルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル（たとえばビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルなど）などのアルケニルオキシカルボニル、低級アルケノイル（たとえばアクリロイル、メタアクリロイル、クロトノイルなど）などのアルケノイル、シクロ（低級）アルカンカルボニル（たとえばシクロプロパンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなど）などのシクロアルカンカルボニルなどを挙げることができる。

芳香族アシルとしては、C6-C10アロイル（たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイルなど）、N-(C6-C10)アリールカルバモイル（たとえばN-フェニルカルバモイル、N-トリルカルバモイル、N-ナフチルカルバモイルなど）、C6-C10アレンスルホニル（たとえばベンゼンスルホニル、トシルなど）などを挙げることができる。

複素環アシル、たとえば複素環カルボニル；複素環（低級）アルカノイル（た

たとえば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環ブタノイル、複素環ペンタノイル、複素環ヘキサノイルなど）；複素環（低級）アルケノイル（たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど）；複素環グリオキシロイル；複素環スルフィニル；複素環スルホニル；などを挙げることができる。

芳香族基が結合した脂肪族アシルとしては、フェニル（低級）アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）などのアルコキシカルボニルなどを挙げるができる。

これらのアシル基は、1個又はそれ以上の適当な置換基、例えばニトロなどでさらに置換されていてもよく、そのような置換基を有する好ましいアシルとしては、ニトロアルコキシカルボニル（たとえばニトロベンジルオキシカルボニルなど）などを挙げるができる。

本発明のインドール誘導体の好適な塩は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、及びトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンアミンなどの有機アミン塩、及び塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、及びギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸などの有機カルボン酸塩、及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸付加塩、及びアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性又は酸性アミノ酸といった塩基との塩又は酸付加塩が挙げられる。

本発明の化合物は1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体又はジアステレオマーとして存在しうる。さらに、アルケニル基を含む式 of 若干の化合物は、シス又はトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物及び各個の異性体をともに包含するもので

ある。

本発明の化合物は互変異性体の形で存在する場合もあり、本発明はそれらの混合物及び各個の互変異性体とともに包含するものである。

本発明の化合物及びその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物及びエタノール和物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、式 (I I I) で表されるインドール誘導体では、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルインドール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)インドール、5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール、5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)インドール、5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、5-ブタンスルホニルカルバモイル-3-(2,4-ジクロロベンジル)-1-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-プロパンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル

－5－（1－オクタンスルホニルカルバモイル）インドール、5－（ベンゼンスルホニルカルバモイル）－3－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルインドール、3－（2，4－ジクロロベンジル）－5－（1－ヘキサンスルホニルカルバモイル）－2－メチルインドール、3－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－メチル－5－（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）インドール、3－（2－クロロベンジル）－2－メチル－5－（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）インドール、5－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－3－（2，4－ジクロロベンゾイル）－2－メチルインドール、3－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチル－5－（3－メチル－1－ブタンスルホニルカルバモイル）インドール、3－（2，4－ジクロロベンジル）－5－（2－メトキシエタンスルホニルカルバモイル）－2－メチルインドール、3－（4－ベンジルオキシベンジル）－2－メチル－5－（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）インドール、3－（2，4－ジクロロベンジル）－5－（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）－2－プロピルインドール、3－（2，4－ジクロロベンジル）－2－エチル－5－（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）インドール、3－（1－ブROMONAFTALEN－2－イルメチル）－2－メチル－5－（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）インドール、3－（（3－クロロビリジン－4－イル）メチル）－2－メチル－5－（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）インドール、2－メチル－5－（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）－3－（4－（2－フェニルエテニル）ベンジル）インドール、3－（2，4－ジクロロベンジル）－5－（エタンスルホニルカルバモイル）－2－プロピルインドール、3－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチル－5－（2－チオフエンスルホニルカルバモイル）インドール、3－（2，4－ジクロロベンジル）－5－（（4－メトキシベンゼン）スルホニルカルバモイル）－2－メチルインドール、5－（ベンゼンスルホニルカルバモイル）－3－（2，4－ジクロロベンジル）－2－エチルインドール、3－（（4－クロロイソキノリン－3－イル）メチル）－2－メチ

ル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(4-ブ
ロモイソキノリン-3-イル) メチル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスル
ホニルカルバモイル) インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メ
チル-5-(1-ペンタ-1-エンスルホニルカルバモイル) インドール、3-
(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(トリフルオロメタンスルホ
ニルカルバモイル) インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(2
, 2-ジメチルプロパンスルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール、3
-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(8-キノリンスルホニル
カルバモイル) インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-
5-(2-フェニルエタン) スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2
, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(α -トルエンスルホニルカルバ
モイル) インドール、5-シクロヘキサンスルホニルカルバモイル-3-(2,
4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、5-(3-クロロ-1-プロ
パンスルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチ
ルインドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(プロパ
ンスタム-1-イルカルボニル) インドール、6-(1-ブタンスルホニルカ
ルバモイル)-2-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール、1
-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-6-(1-ペンタンスルホニル
カルバモイル) インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-
5-(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2
, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ニトロベンゼン) スルホ
ニルカルバモイル) インドール、5-(4-クロロベンゼン) スルホニルカル
バモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、5-
(3-クロロベンゼン) スルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロ
ベンジル)-2-メチルインドール、5-(2-クロロベンゼン) スルホニル
カルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-((4-フルオロベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-ナフタレン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ナフタレン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((2-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(2, 6-ジメチルベンゼン)スルホニルカルバモイル-2-メチルインドール、5-(4-プロモベンゼン)スルホニルカルバモイル-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((E)- β -スチレンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、5-((4-フェニルアゾベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-トリフルオロメチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチル-1-ペンタ-1-エン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-((3, 4-ジメトキシベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール、5-((4-t-ブチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-オクタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-フェニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル)-2-メチル-5-((1-ペンタ-1-エン)スル

ホニルカルバモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル)-2-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(4-エチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール、5-(4-n-ブチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、5-(4-n-ブトキシベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオ-5-(1-ペンタ-1-エン)スルホニルカルバモイル) インドール、5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオ-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((1-ペンタ-1,3-ジエン)スルホニルカルバモイル) インドール、5-(2-シクロプロピルエチレン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチル-(E)- β -スチレン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((4-メトキシ-(E)- β -スチレン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-((E)- β -スチレン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル) インドール、3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-(p-トルエンスルホニルカルバモイル) インドール、5-

(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - ((1-プロモナフタレン-2-イル)メチル) - 2-メチルインドール、3 - ((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル) - 2-メチル-5 - ((E)- β -スチレンスルホニルカルバモイル)インドール、3 - ((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル) - 2-メチル-5 - ((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3 - ((1-プロモナフタレン-2-イル)メチル) - 2-メチル-5 - ((1-ベンター1-エン)スルホニルカルバモイル)インドール、3 - ((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル) - 2-メチル-5 - (p-トルエンスルホニルカルバモイル)インドール、3 - (4-プロモ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-5 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3 - (4-プロモ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-5 - (2-(5-クロロチエニル)スルホニルカルバモイル)インドール、3 - (2-クロロ-4-ニトロベンジル) - 2-メチル-5 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、および3 - (2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル) - 2-メチル-5 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドールなどが挙げられる。

また、式(V)で表されるインドール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-エチル-6-メトキシカルボニルインドール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルインドール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチル-6-メトキシカルボニルインドール、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-メトキシカルボニルインドール、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)インドール、3-

(2, 4-ジクロロベンジル) - 5-メトキシカルボニルインドール、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) インドール、1-(2, 4-ジクロロベンジル) - 5-メトキシカルボニルインドール、5-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル) インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルインドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 5-メトキシカルボニル-1-メチルインドール、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 1-メチルインドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 6-(メトキシカルボニル) - 2-メチルインドール、3-(ピフェニル-4-イルメチル) - 5-(メトキシカルボニル) - 2-メチルインドール、3-(2-クロロベンジル) - 5-(メトキシカルボニル) - 2-メチルインドール、3-(2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-(メトキシカルボニル) - 2-メチルインドール、3-(4-ベンジルオキシベンジル) - 5-(メトキシカルボニル) - 2-メチルインドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 5-(メトキシカルボニル) - 2-プロピルインドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-エチル-5-(メトキシカルボニル) インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 5-(メトキシカルボニル) インドール、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル) - 5-(メトキシカルボニル) - 2-メチルインドール、3-(3-クロロピリジン-4-イル) メチル) - 5-(メトキシカルボニル) - 2-メチルインドール、5-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-3-(4-(2-フェニルエテニル) ベンジル) インドール、3-(4-クロロイソキノリン-3-イル) メチル) - 5-(メトキシカルボニル) - 2-メチルインドール、3-(4-プロモイソキノリン-3-イル) メチル) - 5-(メトキシカルボニル) - 2-メチルインドール、2-(2, 4-ジクロロベンゾイル) - 6-(メトキシカルボニル) - 3-メチルインドール、1-(2, 4-ジクロロベンジル) - 6-(メトキシカルボニル) - 3-メチルイ

インドール、6-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、3-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール、5-カルボキシ-3-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドール、3-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-プロピルインドール、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール、5-カルボキシ-3-((3-クロロピリジン-4-イル)メチル)-2-メチルインドール、5-カルボキシ-2-メチル-3-(4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)インドール、5-カルボキシ-3-((4-クロロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メチルインドール、3-((4-ブロモイソキノリン-3-イル)メチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール、6-カルボキシ-2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-メチルチオインドール、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-(メトキシメチル)インドール及び5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-(メトキシメチル)インドールなどが挙げられる。

以上に述べた本発明のインドール誘導体及びその医薬として許容される塩は、血糖降下活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性

合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、及び高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、さらにはcGMP-PDE（特にPDE-V）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、骨粗鬆症（特に糖尿病性もしくは前糖尿病症状によるもの）、腎炎、癌悪液質、PTCA後の再狭窄の種々の疾患の治療及び予防にも有用である。

この発明のインドール誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口投与、非経口投与及び外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液体賦形剤のような、医薬として許容される担体と混合し、前記誘導体を有効成分として含有する常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤及びその他、乳糖、クエン酸

、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しょ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件及び疾患の種類や状態、使用する前記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、 $1 \sim 100 \text{ mg/k g}$ 、筋注や静注の場合 $0.1 \sim 10 \text{ mg/k g}$ を一日に $1 \sim 4$ 回投与する。

図面の簡単な説明

図 1 は、化合物 (30) ～ (34) の化学式を示す図である。

図 2 は、化合物 (35) ～ (39) の化学式を示す図である。

図 3 は、化合物 (40) ～ (44) の化学式を示す図である。

図 4 は、化合物 (45) ～ (49) の化学式を示す図である。

図 5 は、化合物 (50) ～ (54) の化学式を示す図である。

図 6 は、化合物 (55) ～ (59) の化学式を示す図である。

図 7 は、化合物 (60) ～ (64) の化学式を示す図である。

図 8 は、化合物 (65) ～ (69) の化学式を示す図である。

図 9 は、化合物 (70) ～ (74) の化学式を示す図である。

図 10 は、化合物 (75) ～ (79) の化学式を示す図である。

図 11 は、化合物 (80) ～ (84) の化学式を示す図である。

図 12 は、化合物 (85) ～ (89) の化学式を示す図である。

図 13 は、化合物 (90) ～ (94) の化学式を示す図である。

図 14 は、化合物 (95) ～ (99) の化学式を示す図である。

図 15 は、化合物 (100) ～ (104) の化学式を示す図である。

図 16 は、化合物 (105) ～ (109) の化学式を示す図である。

図 17 は、化合物 (110) ～ (114) の化学式を示す図である。

図 18 は、化合物 (115) ～ (119) の化学式を示す図である。

図19は、化合物(120)～(124)の化学式を示す図である。

図20は、化合物(125)～(129)の化学式を示す図である。

図21は、化合物(130)～(134)の化学式を示す図である。

図22は、化合物(135)～(139)の化学式を示す図である。

図23は、化合物(140)～(144)の化学式を示す図である。

図24は、化合物(145)～(149)の化学式を示す図である。

図25は、化合物(150)～(154)の化学式を示す図である。

図26は、化合物(155)～(159)の化学式を示す図である。

図27は、化合物(160)～(164)の化学式を示す図である。

図28は、化合物(165)～(169)の化学式を示す図である。

図29は、化合物(170)～(173)の化学式を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

<製造例1； 4-(2-オキソプロピル)-3-ニトロ安息香酸メチル>

US-5212195の方法で合成したE-4-(2-ジメチルアミノビニル)-3-ニトロ安息香酸メチル(5.0g)とピリジン(2.6ml)の塩化メチレン(60ml)溶液に塩化アセチル(2ml)を加え、室温で20時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、有機層を濃縮した。残渣に1,4-ジオキサン(25ml)と水(13ml)を加えて16時間加熱還流した。減圧下、溶媒を留去した後、酢酸エチルと水を加え抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗い濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、4-(2-オキソプロピル)-3-ニトロ安息香酸メチル(4.12g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.35(3H, s), 3.97(3H, s), 4.19(2H, s), 7.37(1H, d, J

=7.9Hz), 8.24(1H, d, J=7.9Hz), 8.75(1H, s)。

<製造例 2 ; 6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール>

4-(2-オキソプロピル)-3-ニトロ安息香酸メチル (3.86g)、還元鉄 (9.0g) と酢酸 (40ml) の混合溶液を 90°C で 24 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより 6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (0.890g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.46(3H, s), 3.90(3H, s), 6.25(1H, s), 7.48(1H, d, J=8.3Hz), 7.72(1H, dd, J=1.4Hz 及び 8.3Hz), 7.97(1H, s), 8.39(1H, brs)。

<実施例 1 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (30) の合成>

6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (0.89g)、臭化 2-クロロベンジル (1.45g)、炭酸カリウム (0.780g) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) の混合物を 80°C で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/クロロホルム = 3/1) で精製することにより、1-(2-クロロベンジル)-6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (30) (0.660g) を得た。

[化合物 (30) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.35(3H, s), 3.88(3H, s), 5.41(2H, s), 6.17(1H, d, J=7.8Hz), 6.42(1H, s), 7.02(1H, t, J=7.6Hz), 7.18(1H, t, J=7.1Hz), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.58(1H, d, J=8.3Hz), 7.80(1H, dd, J=1.2 及び 8.3Hz)。

<実施例 2 ; 6-カルボキシー-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール (31) の合成>

1-(2-クロロベンジル)-6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (0.630g)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (2.7g)、水 (1.8g)、及びエタノール

ール (7.0g) の混合物を2.5時間還流した。冷却後、10%塩酸水でpH4に調整し、析出した結晶を濾別乾燥することにより、6-カルボキシー-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール (31) (0.480g)を得た。

[化合物 (31) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.35(3H, s), 5.53(2H, s), 6.13(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.46(1H, s), 7.15(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.28(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.54(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 12.49(1H, brs)。

<実施例3 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール (32) の合成>

6-カルボキシー-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール (0.470g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.508g) を加え、室温で1時間攪拌した。続いてベンゼンスルホンアミド (0.493g) とジアザビスクロウンデセン (0.477g) を加え、100°Cで72時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム) で精製することにより、6-(ベンゼンスルホンカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドールを得た。これを少量の酢酸エチルに溶かし、ヘキサンを加えた。析出した結晶を濾別、乾燥することにより、6-(ベンゼンスルホンカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール (32) (0.440g) を得た。

[化合物 (32) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.30(3H, s), 5.50(2H, s), 6.05(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.45(1H, s), 7.14(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.29(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.48-7.68(6H, m), 7.89-8.01(3H, m), 12.22(1H, brs)。

<製造例3 ; 4-(2-オキソブチル)-3-ニトロ安息香酸メチル>

製造例1の方法に従い、E-4-(2-ジメチルアミノビニル)-3-ニトロ安息香酸メチル (6.30g)、ピリジン (3.2ml)、塩化プロピオニル (3.26g)、及

び塩化メチレン (60ml) の混合液を11時間加熱還流し、続いて1, 4-ジオキサンと水溶液中で16時間加熱還流することにより4-(2-オキソブチル)-3-ニトロ安息香酸メチル (5.63g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.12(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.65(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.97(3H, s), 4.18(2H, s), 7.37(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.22(1H, dd, $J=1.7$ 及び 7.9Hz), 8.73(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$)。

<製造例4 ; 2-エチル-6-メトキシカルボニルインドール>

製造例2の方法に従い、4-(2-オキソブチル)-3-ニトロ安息香酸メチル (5.60g) 及び還元鉄 (13.0g) から、2-エチル-6-メトキシカルボニルインドール (2.55g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.37(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.83(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 6.30(1H, s), 7.53(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.05(1H, s), 8.20(1H, brs)。

<実施例4 ; 1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-エチル-6-メトキシカルボニルインドール (33) の合成>

実施例1の方法に従い、2-エチル-6-メトキシカルボニルインドール (2.55g)、臭化4-ビフェニルメチル (4.00g) 及び炭酸カリウム (2.07g) から1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-エチル-6-メトキシカルボニルインドール (33) (2.50g) を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例5 ; 1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルインドール (34) の合成>

実施例3の方法に従い、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-エチル-6-メトキシカルボニルインドール (2.50g) から1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルインドール (34) (1.29g) を得た。

[化合物(34)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) 1.26(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.76(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.30(2H, s), 6.24(1H, s), 7.35-7.74(11H, m), 7.94(1H, s), 12.57(1H, brs)。

<実施例6; 1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルインドール(35)の合成>

実施例3の方法に従い、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルインドール(0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.365g)、1-ブタンスルホンアミド(0.309g)及びジアザビスクロウンデセン(0.343g)から1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルインドール(35)(0.360g)を得た。

[化合物(35)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) 0.86(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.23(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.37(2H, m), 1.64(2H, m), 2.70(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.28(2H, m), 5.31(2H, s), 6.17(1H, s), 7.39(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.43-7.51(3H, m), 7.59(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.66-7.72(3H, m), 7.75(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.11(1H, s), 11.96(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1650cm^{-1} 。

mp : $71-83^\circ\text{C}$ 。

<実施例7; 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール(36)の合成>

実施例1の方法に従い、6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール(1.59g)、塩化2, 4-ジクロロベンジル(2.14g)、炭酸カリウム(1.51g)及びヨウ化ナトリウム(1.26g)から1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール(36)(1.71g)を得た。

[化合物(36)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.31(3H, s), 3.94(3H, s), 5.29(2H, s), 6.11(1H, s), 7.26(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.2Hz), 7.32(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.48(2H, m), 7.76(

1H, d, J=8.3Hz), 8.02(1H, s)。

<実施例 8 ; 6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (37) の合成>

実施例 2 の方法に従い、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (1.70g) から 6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (37) (1.21g) を得た。

[化合物 (37) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.35(3H, s), 5.35(2H, s), 6.22(1H, s), 7.45-7.50(2H, m), 7.55-7.61(2H, m), 7.74(1H, d, J=2.1Hz), 7.87(1H, s), 12.57(1H, br s)。

<実施例 9 ; 6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (38) の合成>

実施例 3 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.370g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.269g)、1-ブタンシルホンアミド (0.228g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.253g) から 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール (38) (0.270g) を得た。

[化合物 (38) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 0.90(3H, t), 1.44(2H, m), 1.82(2H, m), 3.10(2H, m), 5.26(2H, s), 6.11(1H, s), 7.20-7.30(2H, m), 7.42-7.49(2H, m), 7.52-7.59(1H, m), 7.97(1H, s)。

IR(neat) : 1682cm⁻¹。

油状。

<実施例 10 ; 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンシルホニルカルバモイル) インドール (39) の合成>

実施例 3 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)

－２－メチルインドール（０.６６８ｇ）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（０.６４９ｇ）、１－ペンタンスルホンアミド（０.６０５ｇ）及びジアザビシクロウンデセン（０.６０９ｇ）から１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチル－６－（１－ペンタンスルホニルカルバモイル）インドール（３９）（０.４８２ｇ）を得た。

〔化合物（３９）の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.85(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.30(2H, m), 1.39(2H, m), 1.72(2H, m), 2.28(3H, s), 3.53(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.43(2H, s), 6.23(1H, s), 7.51(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.2Hz), 7.53(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.2Hz), 7.77(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.04(1H, s), 11.94(1H, s)。

IR(neat) : 1685cm^{-1} 。

油状。

<実施例１１； １－（２，４－ジクロロベンジル）－２－エチル－６－メトキシカルボニルインドール（４０）の合成>

実施例１の方法に従い、２－エチル－６－メトキシカルボニルインドール（４.８８ｇ）、塩化２，４－ジクロロベンジル（６.１０ｇ）、炭酸カリウム（４.３１ｇ）及びヨウ化カリウム（３.９８ｇ）から１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－エチル－６－メトキシカルボニルインドール（４０）（２.７０ｇ）を得た。

〔化合物（４０）の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.33(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.64(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 5.37(2H, s), 6.08(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.45(1H, s), 6.99(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.4Hz), 7.45(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.88(1H, s)。

<実施例１２； ６－カルボキシ－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－エチルインドール（４１）の合成>

実施例２の方法に従い、１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－エチル－６

ーメトキシカルボニルインドール (0.959g) から 6-カルボキシー-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール (41) (0.837g) を得た。

[化合物 (41) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.24(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.67(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.09(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.48(1H, s), 7.26(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.88(1H, s)。

<実施例 13 ; 6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール (42) の合成>

実施例 3 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール (0.801g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.567g)、1-ブタンシルホンアミド (0.480g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.533g) から 6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール (42) (0.220g) を得た。

[化合物 (42) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.84(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.22(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.38(2H, m), 1.64(2H, m), 2.63(2H, m), 3.48(2H, m), 5.51(2H, s), 6.05(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.50(1H, s), 7.26(1H, dd, $J=1.9$ 及び 8.4Hz), 7.63(2H, m), 7.72(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.06(1H, s), 11.70(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1} 。

mp : $162.2-162.7^\circ\text{C}$ 。

<製造例 5 ; 6-メトキシカルボニルインドール>

テトラヒドロフラン (30ml)、エタノール (30ml) 及び水 (100ml) の混合溶媒に、E-4-(2-ジメチルアミノビニル)-3-ニトロ安息香酸メチル (10.0g) 及びハイドロサルファイトナトリウム (104.5g) を加え、 70°C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、飽和食塩水を加えクロロホルム抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (

溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1～1／1)で精製することにより、6-メトキシカルボニルインドール(2.79g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 3.93(3H, s), 6.60(1H, s), 7.37(1H, m), 7.66(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.3$ 及び 8.3Hz), 8.17(1H, s), 8.52(1H, brs)。

<実施例14； 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-メトキシカルボニルインドール(43)の合成>

実施例1の方法に従い、6-メトキシカルボニルインドール(2.79g)、塩化2, 4-ジクロロベンジル(4.67g)、炭酸カリウム(3.30g)及びヨウ化カリウム(3.96g)から1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-メトキシカルボニルインドール(43)(1.97g)を得た。

[化合物(43)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 3.91(3H, s), 5.43(2H, s), 6.47(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=1.3$ 及び 8.4Hz), 7.26(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.83(1H, dt, $J=1.0$ 及び 8.4Hz), 8.01(1H, s)。

<実施例15； 6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)インドール(44)の合成>

実施例2の方法に従い、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-メトキシカルボニルインドール(1.67g)から6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)インドール(44)(1.55g)を得た。

[化合物(44)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 5.59(2H, s), 6.61(2H, m), 7.32(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.65(3H, s), 7.69(1H, s), 8.00(1H, s)。

<実施例16； 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)インドール(45)の合成>

実施例 3 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)インドール (0.800g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.567g)、1-ブタンスルホンアミド (0.480g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.533g) から 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)インドール (45) (0.307g) を得た。

[化合物 (45) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.84(3H, m), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 3.47(2H, m), 5.57(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.64(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.4Hz), 7.66(3H, m), 7.71(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.13(1H, s), 11.79(1H, s)。

IR(neat) : 1694cm^{-1} 。

油状。

<製造例 6 ; ヨウ化 2, 4-ジクロロベンジル>

塩化 2, 4-ジクロロベンジル(23.45g)、ヨウ化カリウム(47.88g)をアセトン(100ml)中、室温で24時間攪拌した。濃縮後、*t*-ブチルメチルエーテル(300ml)、水(100ml)を添加し、抽出した。水洗、乾燥後濃縮して、ヨウ化 2, 4-ジクロロベンジル(34.49g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 4.48(2H, s), 7.19(1H, dd, $J=2.2$ 及び 8.3Hz), 7.34(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

<実施例 17 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール (46) >

5-メトキシカルボニルインドール (17.52g)、ヨウ化 2, 4-ジクロロベンジル (34.49g) のジオキサン(200ml)溶液に酸化銀 (28.09g) を添加し、6.5時間還流下攪拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧濃縮して得た油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し

た。さらにヘキサン／酢酸エチルから再結晶して、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール(46)(5.49g)を得た。

[化合物(46)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 3.92(3\text{H}, \text{s}), 4.20(2\text{H}, \text{s}), 6.98(1\text{H}, \text{d}, J=2.3\text{Hz}), 7.09-7.13(2\text{H}, \text{m}), 7.38(1\text{H}, \text{d}, J=9.1\text{Hz}), 7.42(1\text{H}, \text{d}, J=1.9\text{Hz}), 7.92(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 及び } 8.5\text{Hz}), 8.22(1\text{H}, \text{brs}), 8.31(1\text{H}, \text{d}, J=1.2\text{Hz})$ 。

<実施例18; 5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール(47)の合成>

実施例2の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール(5.02g)から5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール(47)(4.64g)を得た。

[化合物(47)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 4.15(2\text{H}, \text{s}), 7.22-7.24(2\text{H}, \text{m}), 7.31(1\text{H}, \text{dd}, J=2.0 \text{ 及び } 8.3\text{Hz}), 7.41(1\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.59(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.71(1\text{H}, \text{dd}, J=1.4 \text{ 及び } 8.7\text{Hz}), 8.12(1\text{H}, \text{brs}), 11.30(1\text{H}, \text{brs}), 12.39(1\text{H}, \text{brs})$ 。

<実施例19; 5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール(48)の合成>

実施例3の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール(0.96g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.73g)、1-ブタンスルホンアミド(0.62g)及びジアザビスクロウンデセン(0.69g)から5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール(48)(0.19g)を得た。

[化合物(48)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.86(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.40(2\text{H}, \text{m}), 1.67(2\text{H}, \text{m}), 3.51(2\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 4.16(2\text{H}, \text{s}), 7.21(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}), 7.25(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{dd}, J=2.1 \text{ 及び } J=8.3\text{Hz}), 7.44(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.60(1\text{H}, \text{d},$

J=2.1Hz), 7.71(1H, dd, J=1.7 及び 8.6Hz), 8.28(1H, d, J=1.2Hz), 11.37(1H, brs), 11.77(1H, s)。

IR(KBr) : 1662cm^{-1} 。

mp : 165.5–166.2°C。

Mass(FD) : m/e 438(M)。

<実施例 20 ; 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール(49)の合成>

5-メトキシカルボニルインドール(6.49g)、60%水素化ナトリウム(2.24g)、N,N-ジメチルホルムアミドの混合物に氷水浴冷却下、塩化2, 4-ジクロロベンジル(8.68g)を添加した。室温で20時間攪拌後、水を添加し酢酸エチル抽出した。水洗後有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール(49)(6.59g)を得た。

[化合物(49)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 3.93(3H, s), 5.39(2H, s), 6.49(1H, d, J=8.4Hz), 6.69(1H, d, J=3.2Hz), 7.08(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.17(1H, d, J=3.2Hz), 7.23(1H, d, J=8.6Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 7.89(1H, dd, J=1.4 及び 8.6Hz), 8.43(1H, s)。

<実施例 21 ; 5-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)インドール(50)の合成>

実施例2の方法に従い、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール(5.02g)から5-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)インドール(50)(4.52g)を得た。

[化合物(50)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 5.53(2H, s), 6.64(1H, d, J=8.4Hz), 6.68(1H, d, J=3

.1Hz), 7.31(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.45(1H, d, J=8.7Hz), 7.53(1H, d, J=3.2Hz), 7.67(1H, d, J=2.1Hz), 7.73(1H, dd, J=1.5 及び 8.7Hz), 8.27(1H, d, J=1.3Hz), 12.48(1H, brs)。

<実施例 22 ; 5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)インドール (51) の合成>

実施例 3 の方法に従い、5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)インドール (0.96g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.73g)、1-ブタンスルホンアミド (0.62g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.69g) から 5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)インドール (51) (0.44g) を得た。

[化合物 (51) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.55(2H, s), 6.64(1H, d, J=8.4Hz), 6.70(1H, d, J=3.2Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.51(1H, d, J=8.7Hz), 7.56(1H, d, J=3.2Hz), 7.68(1H, d, J=2.1Hz), 7.72(1H, dd, J=1.6 及び 8.7Hz), 8.31(1H, d, J=1.5Hz), 11.83(1H, s)。

IR(KBr) : 1646cm⁻¹。

mp : 143.8-144.8°C。

<製造例 7 ; 3-(2-オキソプロピル)-4-ニトロ安息香酸メチル>

製造例 1 の方法に従い、E-3-(2-ジメチルアミノビニル)-4-ニトロ安息香酸メチル (45.05g)、ピリジン (23.51g)、塩化アセチル (21.20g)、及び塩化メチレン (200ml) の混合液を室温で 61 時間攪拌し、続いて 1,4-ジオキサソールと水溶液中で 18 時間加熱還流することにより 3-(2-オキソプロピル)-4-ニトロ安息香酸メチル (19.67g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.34(3H, s), 3.96(3H, s), 4.18(2H, s), 7.95(1H, d, J

=1.8Hz), 8.10(1H, dd, J=1.8 及び 8.5Hz), 8.15(1H, d, J=8.5Hz)。

<製造例 8 ; 5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール>

製造例 5 の方法に従い、3-(2-オキソプロピル)-4-ニトロ安息香酸メチル (18.98g) とヒドロサルファイトナトリウム (208.92g) から 5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (8.25g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.46(3H, s), 3.92(3H, s), 6.31(1H, s), 7.28(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.08(1H, brs), 8.27(1H, s)。

<実施例 23 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (52) の合成>

実施例 17 の方法に従い、5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (7.57g)、ヨウ化 2, 4-ジクロロベンジル (13.77g) 及び酸化銀 (11.33g) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (52) (6.97g) を得た。

[化合物 (52) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.36(3H, s), 3.89(3H, s), 4.11(2H, s), 6.83(1H, d, J=8.3Hz), 7.03(1H, dd, J=2.1 及び 8.3Hz), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.41(1H, d, J=2.1Hz), 7.85(1H, dd, J=1.5 及び 8.6Hz), 8.09(1H, s), 8.11(1H, brs)。

<実施例 24 ; 5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (53) の合成>

実施例 3 の方法に従い、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (1.74g) から 5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (53) (0.77g) を得た。

[化合物 (53) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta)$: 2.34(3H, s), 4.08(2H, s), 6.98(1H, d, J=8.4Hz), 7

.26(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.31(1H, d, J=8.5Hz), 7.59(1H, d, J=2.1Hz), 7.62(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 7.87(1H, s), 11.29(1H, s), 12.32(1H, s)。

<実施例 25 ; 5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (54) の合成>

実施例 3 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.77g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.57g)、1-ブタンスルホンアミド (0.48g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.53g) から 5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (54) (0.49g) を得た。

[化合物 (54) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 2.30(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 4.08(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.60(1H, d, J=2.2Hz), 7.63(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.04(1H, s), 11.39(1H, s), 11.68(1H, s)。

IR(Nujol) : 1673 cm^{-1} 。

mp : 174.9-175.4°C。

<実施例 26 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-1-メチルインドール (55) の合成>

3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール(0.34g)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液に、60%水素化ナトリウム(0.07g)続いてヨウ化メチル(0.18g)を添加し、室温で19時間攪拌した。減圧濃縮後、水と酢酸エチルを添加し抽出した。水洗、乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=9/1~7/1)で精製し、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-1-メチルインドール (55)

(0.30g)を得た。

[化合物(55)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 3.76(3\text{H}, \text{s}), 3.92(3\text{H}, \text{s}), 4.17(2\text{H}, \text{s}), 6.80(1\text{H}, \text{s}), 7.09-7.13(2\text{H}, \text{m}), 7.30(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.41(1\text{H}, \text{d}, J=1.8\text{Hz}), 7.93(1\text{H}, \text{d}, J=1.6 \text{ 及び } 8.7\text{Hz}), 8.30(1\text{H}, \text{d}, J=1.2\text{Hz})。$

<実施例27; 5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-1-メチルインドール(56)の合成>

実施例3の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-1-メチルインドール(0.89g)から5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-1-メチルインドール(56)(0.83g)を得た。

[化合物(56)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 3.76(3\text{H}, \text{s}), 4.14(2\text{H}, \text{s}), 7.17(1\text{H}, \text{s}), 7.26(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.33(1\text{H}, \text{dd}, J=2.1 \text{ 及び } 8.3\text{Hz}), 7.46(1\text{H}, \text{d}, J=8.7\text{Hz}), 7.60(1\text{H}, \text{d}, J=2.1\text{Hz}), 7.75(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5 \text{ 及び } 8.7\text{Hz}), 8.13(1\text{H}, \text{d}, J=1.1\text{Hz}), 12.45(1\text{H}, \text{brs})。$

<実施例28; 5-ブタンスルホニルカルバモイル-3-(2,4-ジクロロベンジル)-1-メチルインドール(57)の合成>

実施例3の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-1-メチルインドール(0.80g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.58g)、1-ブタンスルホンアミド(0.49g)及びジアザビシクロウンデセン(0.56g)から5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-1-メチルインドール(57)(0.80g)を得た。

[化合物(57)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta) : 0.86(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.40(2\text{H}, \text{m}), 1.68(2\text{H}, \text{m}), 3.52(2\text{H}, \text{t}, J=7.7\text{Hz}), 3.76(3\text{H}, \text{s}), 4.15(2\text{H}, \text{s}), 7.16(1\text{H}, \text{s}), 7.28(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.34(1\text{H}, \text{dd}, J=2.0 \text{ 及び } 8.3\text{Hz}), 7.51(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.60(1\text{H},$

d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.77(1H, dd, $J=1.4$ 及び 8.8Hz), 8.30(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 11.80(1H, s)。

IR(Nujol) : 1680cm^{-1} 。

泡状物。

<製造例 9 ; 6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール>

4-(2-オキソプロピル)-3-ニトロ安息香酸メチル (3.86g)、還元鉄 (9.0g) と酢酸 (40ml) の混合溶液を 90°C で 24 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより 6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (0.890g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 2.46(3H, s), 3.90(3H, s), 6.25(1H, s), 7.48(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.72(1H, dd, $J=1.4\text{Hz}$ 及び 8.3Hz), 7.97(1H, s), 8.39(1H, brs)。

<製造例 10 ; 5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール>

4-ニトロ-3-(オキソプロピル)安息香酸メチル (13.0g) のエタノール (10ml) 溶液に、窒素雰囲気下で、パラジウム-炭素 (5%, 2.6g) を加えた。水素置換した後、室温で 3 時間、 60°C で 19 時間攪拌した。固体を濾別した後、濾液を濃縮して得られた油状物に、トルエンを加えて結晶化させた。結晶を集め、乾燥することにより 5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (8.42g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 2.45(3H, s), 3.92(3H, s), 6.30(1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=8.5$ 及び 1.6Hz), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, s)。

<製造例 11 ; 5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルインドール>

4-ニトロ-3-(2-オキソベンチル)安息香酸メチル (5.42g) をテトラヒドロフラン (20ml) とエタノール (20ml) の混合溶媒に溶かし、ハイドロサルファイトナトリウム (52.2g) と水 (60ml) の懸濁液を加えた。2時間還流させた後、酢酸エチル (300ml) と水 (200ml) を加えて、分液した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルインドール (3.16g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.02(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.77(2H, m), 2.75(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 6.33(1H, dd, $J=0.8$ 及び 1.7Hz), 7.29(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.5Hz), 8.07(1H, brs), 8.28(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$)。

<製造例 12 ; 2-エチル-5-(メトキシカルボニル)インドール>

製造例 11 の方法に従い、4-ニトロ-3-(2-オキソベンチル)安息香酸メチル (3.77g)、及びハイドロサルファイトナトリウム (39.17g) から 2-エチル-5-(メトキシカルボニル)インドール (1.88g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.36(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.81(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 6.33(1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.5Hz), 8.08(1H, brs), 8.29(1H, s)。

<製造例 13 ; 5-(メトキシカルボニル)インドール>

5-カルボキシインドール (16.0g)、炭酸水素ナトリウム (26.68g)、ヨウ化メチル (61.11g) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (30ml) の混合物を室温で 4 日、攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮して 5-(メトキシカルボニル)インドール (13.74g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 3.93(3H, s), 6.65(1H, s), 7.27(1H, m), 7.40(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.91(1H, dd, $J=8.6$ 及び 1.6Hz), 8.42(1H, s), 8.46(1H, brs)。

<製造例 14 ; 6-(メトキシカルボニル)-3-メチルインドール>

4-エチル安息香酸をニトロ化つづいてメチルエステル化して得られた4-エチル-3-ニトロ安息香酸メチル (5.0g) をN, N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶かし、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(8.54g)を加え、130℃で3時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた赤色の油状物をメタノール (50ml) に溶かし、パラジウム-炭素 (5%, 0.400g) を加え、水素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。50℃で2時間ついで室温で3日間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をトールエンから再結晶することにより、目的物 (2.4g) を淡黄色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 8.17(1H, bs), 8.10(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.3$ 及び 8.3Hz), 7.59(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.13(1H, q, $J=0.9\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 2.34(3H, d, $J=0.9\text{Hz}$)。

<実施例 29 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (58) の合成>

6-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (3.03g)、塩化2,4-ジクロロベンジル (4.69g)、及び酸化銀(I) (5.56g) を1,4-ジオキサン (50ml) に懸濁し、90℃で19.5時間、加熱攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (58) (1.15g) を得た。

[化合物 (58) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 2.40(3H, s), 3.92(3H, s), 4.10(2H, s), 6.84(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.04(1H, dd, $J=2.1$ 及び 8.4Hz), 7.31(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.40(1H

, d, J=2.1Hz), 7.73(1H, dd, J=1.4 及び 8.3Hz), 8.06(1H, d, J=1.1Hz), 8.14(1H, brs)。

<実施例 30 ; 3-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (59) の合成>

実施例 29 の方法に従い、5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.946g)、4-(プロモメチル) ビフェニル (1.73g)、及び酸化銀(I) (1.62g) から 3-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (59) (0.386g) を得た。

[化合物 (59) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 2.42(3H, s), 3.89(3H, s), 4.14(2H, s), 7.26-7.32(4H, m), 7.40(2H, t, J=7.5Hz), 7.47(2H, d, J=8.2Hz), 7.54(2H, m), 7.84(1H, dd, J=1.4 及び 8.6Hz), 8.01(1H, brs), 8.23(1H, s)。

<実施例 31 ; 3-(2-クロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (60) の合成>

実施例 29 の方法に従い、5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.946g)、臭化 2-クロロベンジル (1.43g)、及び酸化銀(I) (1.62g) から 3-(2-クロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (60) (0.18g) を得た。

[化合物 (60) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 2.36(3H, s), 3.88(3H, s), 4.17(2H, s), 6.93(1H, d, J=7.8Hz), 7.06(1H, dt, J=1.3 及び 7.5Hz), 7.12(1H, dt, J=1.5 及び 7.6Hz), 7.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.39(1H, dd, J=1.3 及び 7.9Hz), 7.84(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.06(1H, brs), 8.13(1H, s)。

<実施例 32 ; 3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (61) の合成>

塩化アルミニウム (0.86 g) を塩化メチレン (30ml) に懸濁し、ここに塩化 2

、4-ジクロロベンゾイル (0.67 g) を加え、ついで5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.50 g) を加え、50°Cで3時間、更に室温で41時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、ついで飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた結晶をトブチルメチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (61) (0.60g) を結晶として得た。

[化合物 (61) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 12.45(1H, bs), 8.20(1H, s), 7.81(1H, d, J=1.9Hz), 7.79(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz), 7.60(1H, dd, J=1.9 及び 8.3Hz), 7.48(1H, d, J=8.1Hz), 7.47(1H, d, J=8.3Hz), 3.81(3H, s), 2.23(3H, s)。

<実施例 33 ; 3-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (62) の合成>

氷浴中、トリフルオロ酢酸 (0.513g) とトリエチルシラン (1.047g) の塩化メチレン (15ml) 溶液に、5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.567g) と4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (0.700g) の塩化メチレン (15ml) 溶液を15分かけて滴下した。氷浴中、30分攪拌した後、2M水酸化ナトリウム水溶液を加えて、反応を停止した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/ヘキサン=3/7) で精製することにより、3-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (62) (0.510g) を得た。

[化合物 (62) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm) : 2.34(3H, s), 3.88(3H, s), 4.01(2H, s), 4.98(2H, s), 6.84(2H, d, J=8.6Hz), 7.09(2H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, d, J=8.3Hz), 7.30

(1H, d, J=7.2Hz), 7.35(2H, m), 7.39(2H, m), 7.81(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.12(1H, brs), 8.19(1H, s)。

<実施例 3 4 ; 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - プロピルインドール (6 3) の合成>

実施例 3 3 の方法に従い、5 - (メトキシカルボニル) - 2 - プロピルインドール (0.652g) 、 2 , 4 - ジクロロベンズアルデヒド (0.578g) 、トリフルオロ酢酸 (0.513g) 、及びトリエチルシラン (1.047g) から 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - プロピルインドール (6 3) (0.617g) を得た。

[化合物 (6 3) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.64(2H, m), 2.68(2H, t, J=7.7Hz), 3.88(3H, s), 4.12(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.3Hz), 7.01(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.41(1H, d, J=2.0Hz), 7.86(1H, d, J=8.3Hz), 8.07(1H, s), 8.10(1H, brs)。

<実施例 3 5 ; 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - (メトキシカルボニル) インドール (6 4) の合成>

実施例 3 3 の方法に従い、2 - エチル - 5 - (メトキシカルボニル) インドール (0.610g) 、 2 , 4 - ジクロロベンズアルデヒド (0.578g) 、トリフルオロ酢酸 (0.513g) 、及びトリエチルシラン (1.047g) から 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - (メトキシカルボニル) インドール (6 4) (0.420g) を得た。

[化合物 (6 4) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.24(3H, t, J=7.6Hz), 2.73(2H, q, J=7.6Hz), 3.89(3H, s), 4.17(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.01(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.33(1H, d, J=8.5Hz), 7.41(1H, d, J=2.1Hz), 7.86(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.08(1H, s), 8.14(1H, brs)。

<実施例 36 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)インドール(65)の合成>

(5-メトキシカルボニル)インドール(17.52g)、ヨウ化2,4-ジクロロベンジル(34.49g)及び酸化銀(28.09g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)インドール(65)(5.49g)を得た。

[化合物(65)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 3.92(3H, s), 4.20(2H, s), 6.98(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.09-7.13(2H, m), 7.38(1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.92(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.5Hz), 8.22(1H, brs), 8.31(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$)。

<実施例 37 ; 3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(66)の合成>

実施例 33の方法に従い、5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.73g)と1-ブロモ-2-ナフトアルデヒド(1.00g)、トリフルオロ酢酸(0.662g)及びトリエチルシラン(1.35g)から3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(66)(0.339g)を得た。

[化合物(66)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 2.36(3H, s), 3.86(3H, s), 4.43(2H, s), 7.08(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.47(1H, t, $H=8.1\text{Hz}$), 7.58-7.61(2H, m), 7.75(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.85(1H, dd, $J=8.5$ 及び 1.6Hz), 8.05(1H, brs), 8.18(1H, s), 8.38(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

<実施例 38 ; 3-((3-クロロピリジン-4-イル)メチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(67)の合成>

実施例 33の方法に従い、5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.486g)、3-クロロピリジン-4-カルボキシアルデヒド(0.40g)、トリエチルシラン(0.896g)及びトリフルオロ酢酸(0.439g)から3-((3-クロ

ロピリジン-4-イル)メチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(67)(0.355g)を得た。

[化合物(67)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 2.38(3H, s), 3.89(3H, s), 4.16(2H, s), 6.82(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.08(1H, s), 8.20(1H, brs), 8.25(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.57(1H, s)。

<実施例39; 5-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3-(4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)インドール(68)の合成>

実施例33の方法に従い、5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.567g)、4-スチルベンカルボキシアルデヒド(0.687g)、トリフルオロ酢酸(0.513g)、及びトリエチルシラン(1.047g)から5-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3-(4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)インドール(68)(0.16g)を得た。

[化合物(68)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 2.40(3H, s), 3.89(3H, s), 4.10(2H, s), 7.05(2H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 7.19(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.23(1H, tt, $J=1.0$ 及び 7.4Hz), 7.29(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.34(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.48(2H, m), 7.84(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.4Hz), 7.99(1H, brs), 8.20(1H, s)。

<実施例40; 3-(4-クロロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(69)の合成>

L-酒石酸(0.600g)、水酸化ナトリウム(0.160g)、1,4-ジオキサン(4ml)及び水(4ml)の混合物にヨウ化ナトリウム(0.15g)と5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.378g)を加えた。つづいて4-クロロ-3-(クロロメチル)イソキノリン(0.50g)の1,4-ジオキサン(2ml)溶液を加え、100℃で56時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロ

マトグラフィーで精製することにより、3-((4-クロロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(69)(0.14g)を得た。

[化合物(69)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 2.50(3H, s), 3.89(3H, s), 4.58(2H, s), 7.22(1H, d, J=8.4Hz), 7.59(1H, m), 7.75-7.79(2H, m), 7.93(1H, d, J=8.1Hz), 7.98(1H, brs), 8.22(1H, d, J=8.4Hz), 8.45(1H, s), 9.11(1H, s)。

<実施例41; 3-((4-ブロモイソキノリン-3-イル)メチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(70)の合成>

実施例40の方法に従い、5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.687g)、4-ブロモ-3-(ブロモメチル)イソキノリン(1.31g)、L-酒石酸(1.088g)、水酸化ナトリウム(0.290g)、及びヨウ化ナトリウム(0.217g)から3-((4-ブロモイソキノリン-3-イル)メチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(70)(0.178g)を得た。

[化合物(70)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 2.32(3H, s), 3.86(3H, s), 4.60(2H, s), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.54(1H, t, J=7.6Hz), 7.72(2H, m), 7.82(1H, d, J=8.2Hz), 8.19(1H, d, J=8.5Hz), 8.37(1H, s), 8.51(1H, brs), 9.03(1H, s)。

<実施例42; 2-(2,4-ジクロロベンゾイル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチルインドール(71)の合成>

塩化アルミニウム(1.72g)を塩化メチレン(50ml)に懸濁し、ここに塩化2,4-ジクロロベンゾイル(1.35g)を加え、ついで6-(メトキシカルボニル)-3-メチルインドール(1.00g)を加え、室温で16時間、更に40℃で2.5時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチル(150ml)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)で3回洗浄し、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して

得られた結晶をメチルトブチルエーテルで洗浄、乾燥することにより 2-(2,4-ジクロロベンゾイル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチルインドール(71)(1.48g)を得た。

[化合物(71)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 2.07(3H, s), 3.96(3H, s), 7.36(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=1.9$ 及び 8.3Hz), 7.54(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.4$ 及び 8.6Hz), 8.15(1H, s), 9.12(1H, brs)。

<実施例43; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチルインドール(72)の合成>

6-(メトキシカルボニル)-3-メチルインドール(0.57g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)に溶かし、氷冷下で水素化ナトリウム(60%油状, 0.145g)を加え、次いで塩化2,4-ジクロロベンジル(0.707g)を加えて、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製して1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチルインドール(72)(0.83g)を得た。

[化合物(72)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 2.35(3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 5.36(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 7.05(1H, dd, $J=2.1$ 及び 8.3Hz), 7.43(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=1.3$ 及び 8.3Hz), 7.96(1H, s)。

<実施例44; 6-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(73)の合成>

3-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(0.330g)、エタノール(15ml)及び10%水酸化ナトリウム水溶

液 (10ml) の混合物を 1.5 時間、加熱還流した。塩酸を加えて pH 3 に調整し、析出した結晶を濾別、乾燥することにより、6-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (73) (0.305g) を得た。

[化合物 (73) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.35(3H, s), 4.06(2H, s), 7.01(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26(2H, m), 7.49(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.89(1H, s), 11.38(1H, s)。

<実施例 45 ; 3-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (74) の合成>

実施例 44 の方法に従い、3-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.381g) から 3-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (74) (0.359g) を得た。

[化合物 (74) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.37(3H, s), 4.06(2H, s), 7.26(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.30(2H, m), 7.41(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.52(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.61(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.5Hz), 8.01(1H, s), 11.24(1H, s), 12.29(1H, brs)。

<実施例 46 ; 5-カルボキシ-3-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール (75) の合成>

実施例 44 の方法に従い、3-(2-クロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.179g) から 5-カルボキシ-3-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール (75) (0.164g) を得た。

[化合物 (75) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.34(3H, s), 4.10(2H, s), 7.00(1H, dd, $J=2.0$ 及び 7.6Hz), 7.18(2H, m), 7.30(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.43(1H, dd, $J=1.6$ 及び $7.$

5Hz), 7.61(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.89(1H, s), 11.25(1H, s), 12.22(1H, brs)。

<実施例 47 ; 5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドール (76) の合成>

3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.60 g) をエタノール (10ml) に懸濁し、1.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加えて 3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水及び 3 M 塩酸を加えて酸性にした。析出した結晶を濾取した後、この結晶をエタノール-トルエンに懸濁させ減圧濃縮することにより、共沸脱水した。ついで真空デシケーター中、塩化カルシウム上で乾燥させ、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドール (76) (0.56g) を結晶として得た。

[化合物 (76) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.22(3H, s), 7.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, d, J=8.2Hz), 7.58(1H, dd, J=1.9 及び 8.0Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.80(1H, d, J=1.9Hz), 8.24(1H, brs), 12.43(1H, brs)。

<実施例 48 ; 3-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (77) の合成>

3-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.500g) から 3-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (77) (0.465g) を得た。

[化合物 (77) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.37(3H, s), 3.94(2H, s), 5.01(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, d, J=8.5Hz), 7.30(1H, d, J=7.3Hz), 7.34-7.40(4H, m), 7.60(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 7.95(1H, s), 11.15(1H, s), 12.26(1H, s)。

<実施例 49 ; 5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-プロピルインドール(78)の合成>

実施例 44の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルインドール(0.610g)から5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-プロピルインドール(78)(0.188g)を得た。

[化合物(78)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.85(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.60(2H, m), 2.67(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.09(2H, s), 6.91(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=2.3$ 及び 8.4Hz), 7.32(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.63(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.4Hz), 7.86(1H, s), 11.28(1H, brs), 12.30(1H, brs)。

<実施例 50 ; 5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール(79)の合成>

実施例 44の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチル-5-(メトキシカルボニル)インドール(0.410g)から5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール(79)(0.373g)を得た。

[化合物(79)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.17(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.71(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 4.09(2H, s), 6.92(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26(1H, dd, $J=2.2$ 及び 8.3Hz), 7.33(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.63(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.4Hz), 7.87(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 11.33(1H, brs), 12.29(1H, brs)。

<実施例 51 ; 5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール(80)の合成>

実施例 44の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)インドール(5.02g)から5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロ

ロベンジル) インドール (80) (4.64g) を得た。

[化合物 (80) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 4.15(2H, s), 7.22-7.24(2H, m), 7.31(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.3Hz), 7.41(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.71(1H, dd, $J=1.4$ 及び 8.7Hz), 8.12(1H, brs), 11.30(1H, brs), 12.39(1H, brs)。

<実施例 52 ; 3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (81) の合成>

実施例 44 の方法に従い、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.325g) から 3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (81) (0.300g) を得た。

[化合物 (81) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.35(3H, s), 4.34(2H, s), 7.13(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.54(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.63-7.69(2H, m), 7.75(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88(2H, m), 8.27(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 10.99(1H, s)。

<実施例 53 ; 5-カルボキシ-3-((3-クロロピリジン-4-イル)メチル)-2-メチルインドール (82) の合成>

実施例 44 の方法に従い、3-((3-クロロピリジン-4-イル)メチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.431g) から 5-カルボキシ-3-((3-クロロピリジン-4-イル)メチル)-2-メチルインドール (82) (0.380g) を得た。

[化合物 (82) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.36(3H, s), 4.15(2H, s), 6.99(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.90(1H, s), 8.33(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.59(1H, s), 11.34(1H, s), 12.31(1H, brs)。

<実施例 54 ; 5-カルボキシ-2-メチル-3-(4-(2-フェニルエ

テニル) ベンジル) インドール (83) の合成>

実施例44の方法に従い、5-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3-(4-(2-フェニルエテニル) ベンジル) インドール (0.16g) から5-カルボキシ-2-メチル-3-(4-(2-フェニルエテニル) ベンジル) インドール (83) (0.095g) を得た。

[化合物(83)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.39(3H, s), 4.03(2H, s), 7.16(2H, d, J=7.5Hz), 7.19(2H, d, J=8.1Hz), 7.23(1H, t, J=7.4Hz), 7.29(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(2H, t, J=7.6Hz), 7.47(2H, d, J=8.0Hz), 7.55(2H, d, J=7.9Hz), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 11.22(1H, s), 12.27(1H, s)。

<実施例55 ; 5-カルボキシ-3-((4-クロロイソキノリン-3-イル) メチル)-2-メチルインドール (84) の合成>

3-((4-クロロイソキノリン-3-イル) メチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.140g) から5-カルボキシ-3-((4-クロロイソキノリン-3-イル) メチル)-2-メチルインドール (82) (0.112g) を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例56 ; 3-((4-ブロモイソキノリン-3-イル) メチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (85) の合成>

実施例44の方法に従い、3-((4-ブロモイソキノリン-3-イル) メチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.178g) から3-((4-ブロモイソキノリン-3-イル) メチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (85) (0.123g) を得た。

[化合物(85)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.38(3H, s), 4.49(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.2Hz), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.70(1H, t, J=7.5Hz), 7.89(1H, t, J=7.6Hz), 8.07(1H, s), 8.11(1H, d, J=8.3Hz), 8.14(1H, d, J=8.7Hz), 9.19(1H, s), 10.74(1H

, s)。

<実施例 57 ; 6-カルボキシ-2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール (86) の合成>

2-(2,4-ジクロロベンゾイル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチルインドール (1.00g) をエチレングリコール (10ml) に懸濁し、ヒドラジーン-水合物 (0.83 g) を加えて 160℃ で 3 時間加熱攪拌した。一旦放冷した後、水酸化カリウム (1.1 g) を加え 155℃ で 3 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水を 1 M 塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ついで乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた結晶性の残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合液で洗浄し、乾燥することにより 6-カルボキシ-2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール (86) (0.63g) を得た。

[化合物 (86) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.18(3H, s), 4.17(2H, s), 7.12(1H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, dd, J=2.1 及び 8.3Hz), 7.47(1H, d, J=8.3Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 及び 8.2Hz), 7.62(1H, d, J=2.1Hz), 7.89(1H, s), 11.02(1H, brs)。

<実施例 58 ; 6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール (87) の合成>

実施例 44 の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチルインドール (0.50 g) から 6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール (87) (0.46g) を得た。

[化合物 (87) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 12.55(1H, brs), 7.95(1H, s), 7.68(1H, d, J=2.1Hz), 7.65(1H, dd, J=1.2 及び 8.3Hz), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.40(1H, s), 7.32(1H, dd, J=2.0 及び 8.3Hz), 6.61(1H, d, J=8.3Hz), 5.51(2H, s), 2.27(3H, s)。

<実施例 59 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール(88)の合成>

5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール(0.429g)のN,N'-ジメチルホルムアミド(4.3ml)溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール(0.282g)を加え、室温で1時間攪拌した。ジアザビスクロウンデセン(0.306g)及び1-ペンタンスルホンアミド(0.304g)を加え、100℃で40時間攪拌した。反応液を冷却し、水及び1M塩酸を加えて酸性にし、析出したガム状物を集めた。これを酢酸エチルに溶かし、水洗、乾燥後、溶媒を留去し得られた残さにエーテルを加えて結晶化させた。結晶を集め、乾燥することにより、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール(88)(0.258g)を得た。

[化合物(88)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.83(3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.22-1.43(4H, m), 1.70(2H, m), 3.52(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.18(2H, s), 7.21-7.28(2H, m), 7.35(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 7.72(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.28(1H, s), 11.38(1H, s), 11.76(1H, s)。

mp : 157-158℃。

<実施例 60 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール(89)の合成>

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(1.00g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.631g)、1-ペンタンスルホンアミド(0.588g)及びジアザビスクロウンデセン(0.592g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール(89)(0.907g)を得た。

[化合物(89)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.80(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m)

, 1.67(2H, m), 2.30(3H, s), 3.47(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.08(2H, s), 6.93(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.1Hz), 7.35(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.63(1H, dd, $J=8.5$ 及び 1.6Hz), 8.03(1H, s), 11.38(1H, s), 11.67(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1} 。

mp : $177-178.5^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 61 ; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(90)の合成>

実施例 59の方法に従い、6-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.292g)、ジアザビスクロウンデセン(0.274g)及び1-ブタンスルホンアミド(0.247g)から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(90)(0.133g)を得た。

[化合物(90)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.86(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.41(2H, m), 1.66(2H, m), 2.37(3H, s), 3.50(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.07(2H, s), 7.01(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.27(2H, m), 7.49(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.92(1H, s), 11.43(1H, s), 11.78(1H, s)。

IR(Nujol) : 1688cm^{-1} 。

Mass(FD) : m/e 452(M)。

mp : $249-250^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 62 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-プロパンスルホニルカルバモイル)インドール(91)の合成>

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.267g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.195g)、ジアザビスクロウンデセン(0.183g)及び1-プロパンスルホンアミド(

0.148g) から 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - プロパンスルホニルカルバモイル) インドール (91) (0.233g) を得た。

[化合物 (91) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.97(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70(2H, m), 2.30(3H, s), 3.46(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.08(2H, s), 6.93(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.26(1H, dd, $J=8.3$ 及び 2.1Hz), 7.35(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.63(2H, m), 8.04(1H, s), 11.39(1H, s), 11.68(1H, s)。

IR(Nujol) : 1673cm^{-1} 。

Mass(FD) : m/e 438(M)。

mp : $161-163^\circ\text{C}$ 。

<実施例 63 ; 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - オクタンスルホニルカルバモイル) インドール (92) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.300g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.218g)、1 - オクタンスルホンアミド (0.260g)、ジアザビスクロウンデセン (0.205g) から 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - オクタンスルホニルカルバモイル) インドール (92) (0.280g) を得た。

[化合物 (92) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.80(3H, t), 1.12-1.27(8H, m), 1.35(2H, m), 1.65(2H, m), 2.30(3H, s), 3.46(2H, m), 4.08(2H, s), 6.92(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.1Hz), 7.34(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.59-7.65(2H, m), 8.03(1H, s), 11.38(1H, s), 11.67(1H, s)。

IR(Nujol) : 1673cm^{-1} 。

mp : $194.5-197.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 64 ; 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (93) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.267g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.195g)、ベンゼンスルホンアミド (0.189g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.183g) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (93) (0.235g) を得た。

[化合物 (93) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.2Hz), 7.31(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=8.6$ 及び 1.6Hz), 7.59-7.63(3H, m), 7.68(1H, m), 7.97(3H, m), 11.37(1H, s), 12.19(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1} 。

Mass(FD) : m/e 472(M)

mp : $244-245^\circ\text{C}$ 。

<実施例 65 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-ヘキサンスルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール (94) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.267g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.195g)、ジアザビシクロウンデセン (0.183g) 及び 1-ヘキサンスルホンアミド (0.198) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-ヘキサンスルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール (94) (0.188g) を得た。

[化合物 (94) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.80(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.21(4H, m), 1.36(2H, m), 1.66(2H, m), 2.30(3H, s), 3.47(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.08(2H, s), 6.92(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.2Hz), 7.35(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.62(2H, m), 8.03(1H, s), 11.39(1H, s), 11.67(1H, s)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

Mass(FD) : m/e 480(M)。

mp : 183-185°C。

<実施例 66 ; 3-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール(95)の合成>

実施例 59の方法に従い、3-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(0.355g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.253g)、ジアザビスクロウンデセン(0.237g)及び1-ペンタンスルホンアミド(0.236)から3-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール(95)(0.147g)を得た。

[化合物(95)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(2H, m), 1.35(2H, m), 1.68(2H, m), 2.39(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.7Hz), 4.07(2H, s), 7.29-7.33(4H, m), 7.41(2H, t, J=7.7Hz), 7.53(2H, d, J=8.2Hz), 7.59(2H, m), 7.62(1H, dd, J=8.6 及び 1.6Hz), 8.21(1H, s), 11.29(1H, s), 11.73(1H, s)。

IR(Nujol) : 1664cm⁻¹。

Mass(FD) : m/e 474(M)。

mp : 189-190°C。

<実施例 67 ; 3-(2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール(96)の合成>

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール(0.164g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.133g)、ジアザビスクロウンデセン(0.125g)及び1-ペンタンスルホンアミド(0.124)から3-(2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール(96)(0.115g)を得た。

[化合物(96)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(2H, m), 1.34(2H, m),

1.66(2H, m), 2.30(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.8Hz), 4.11(2H, s), 6.95(1H, dd, J=1.6 及び 7.6Hz), 7.15-7.21(2H, m), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.45(1H, dd, J=1.3 及び 7.8Hz), 7.62(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.05(1H, d, J=1.0Hz), 11.36(1H, s), 11.68(1H, s)。

IR(Nujol) : 1671 cm^{-1} 。

Mass(FD) : m/e 432(M)。

mp : 175-177°C。

<実施例 68 ; 5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドール(97)の合成>

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドール(0.500g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁し、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.350g)を加え、室温で2時間攪拌した。次いで1-ブタンスルホンアミド(0.296g)とジアザビスクロウンデセン(0.328g)を加えて100°Cで6時間、加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水と3M塩酸を加え酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、エタノール-ヘキサンで再結晶することにより、5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドール(97)(0.420g)を無色結晶として得た。

[化合物(97)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.41(2H, sextet, J=7.4Hz), 1.66(2H, quint, J=7.4Hz), 2.13(3H, s), 3.48(2H, m), 7.47(1H, d, J=8.6Hz), 7.48(1H, d, J=8.2Hz), 7.58(1H, dd, J=8.0 及び 2.0Hz), 7.75(1H, dd, J=8.6 及び 1.8Hz), 7.80(1H, d, J=2.0Hz), 8.44(1H, brs), 12.05(1H, brs),

12.43(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1686, 1571 cm^{-1} 。

MS(FD) : m/e 466(M)。

mp : 241-243°C。

<実施例 69 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(3-メチル-1-ブタンスルホニルカルバモイル) インドール (98) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.290g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.211g)、ジアザビシクロウンデセン (0.198g) 及び 3-メチル-1-ブタンスルホンアミド (0.197g) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(3-メチル-1-ブタンスルホニルカルバモイル) インドール (98) (0.270g) を得た。

[化合物 (98) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.84(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.55(2H, m), 1.65(1H, m), 2.30(3H, s), 3.48(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 4.08(2H, s), 6.93(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=2.2$ 及び 8.4Hz), 7.34(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.62(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.6Hz), 8.02(1H, s), 11.38(1H, s), 11.68(1H, s)。
IR(Nujol) : 1682 cm^{-1} 。

Mass(FD) : m/e 466(M)。

mp : 167-169°C。

<実施例 70 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(2-メトキシエタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール (99) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.290g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.211g)、ジアザビシクロウンデセン (0.198g) 及び 2-メトキシエタンスルホンアミド (0.181g) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(2-メトキシエ

タンスルホニルカルバモイル) - 2 - メチルインドール (99) (0.056g) を得た。

[化合物 (99) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.30(3H, s), 3.13(3H, s), 3.59(4H, m), 4.08(2H, s), 6.92(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=2.1$ 及び 8.4Hz), 7.34(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.61(2H, m), 8.01(1H, s), 11.37(1H, s), 11.72(1H, s)。

IR(Nujol) : 1671cm^{-1} 。

mp : 166-168 °C。

<実施例 71 ; 3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (100) の合成>

実施例 59 の方法に従い、3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 5 - カルボキシ - 2 - メチルインドール (0.460g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.301g)、ジアザビスクロウンデセン (0.283g) 及び 1 - ペンタンスルホンアミド (0.281g) から 3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (100) (0.270g) を得た。

[化合物 (100) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.81(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.26(2H, m), 1.35(2H, m), 1.67(2H, m), 2.34(3H, s), 3.43(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.95(2H, s), 5.01(2H, s), 6.87(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.11(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.25-7.41(6H, m), 7.61(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.13(1H, s), 11.17(1H, s), 11.76(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1652cm^{-1} 。

Mass(FD) : m/e 504(M)。

mp : 180-184°C。

<実施例 72 ; 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 2 - プロピルインドール (101) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル)

) - 2 - プロピルインドール (0.185g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.125g)、ジアザビシクロウンデセン (0.117g) 及び 1 - ペンタンスルホンアミド (0.116g) から 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (1 - ペンタンスルホンカルバモイル) - 2 - プロピルインドール (101) (0.167g) を得た。

[化合物 (101) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.81(6H, m), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m), 1.57(2H, m), 1.66(2H, m), 2.63(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.47(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.09(2H, s), 6.87(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.62(2H, m), 8.04(1H, s), 11.38(1H, s), 11.68(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1} 。

Mass(FD) : m/e 494(M)。

mp : 168-169°C。

<実施例 73 ; 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - (1 - ペンタンスルホンカルバモイル) インドール (102) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチルインドール (0.370g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.259g)、ジアザビシクロウンデセン (0.243g) 及び 1 - ペンタンスルホンアミド (0.242g) から 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - (1 - ペンタンスルホンカルバモイル) インドール (102) (0.255g) を得た。

[化合物 (102) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.80(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.14(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m), 1.66(2H, m), 2.67(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.47(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.09(2H, s), 6.87(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=1.9$ 及び 8.4Hz), 7.37(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.63(2H, m), 8.04(1H, s), 11.40(1H, s), 11.68(1H, s)。

IR(Nujol) : 1671cm^{-1} 。

Mass(FD) : m/e 480(M)。

mp : 164.5-165.0°C。

<実施例 74 ; 3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール(103)の合成>

実施例 59の方法に従い、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.247g)、1-ペンタンスルホンアミド(0.230g)及びジアザビシクロウンデセン(0.232g)から3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール(103)(0.238g)を得た。

[化合物(103)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.19-1.28(2H, m), 1.29-1.37(2H, m), 1.61-1.69(2H, m), 2.33(3H, s), 3.46(2H, t, J=7.8Hz), 4.39(2H, s), 7.12(1H, d, J=8.4Hz), 7.36(1H, d, J=8.5Hz), 7.56(1H, t, J=7.1Hz), 7.64(1H, dd, J=8.5 及び 1.6Hz), 7.68(1H, t, J=7.3Hz), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, d, J=7.9Hz), 8.10(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.6Hz), 11.40(1H, s), 11.69(1H, s)。

IR(Nujol) : 1674cm⁻¹。

mp : 188.5-190.5°C。

<実施例 75 ; 3-((3-クロロビリジン-4-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール(104)の合成>

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-((3-クロロビリジン-4-イル)メチル)-2-メチルインドール(0.370g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.309g)、1-ペンタンスルホンアミド(0.288g)及びジアザビシク

ロウンデセン (0.290g) から 3-((3-クロロピリジン-4-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール (104) (0.263g) を得た。

[化合物 (104) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.81(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.22-1.30(2H, m), 1.31-1.39(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.33(3H, s), 3.49(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.15(2H, s), 6.92(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.06(1H, s), 8.33(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.60(1H, s), 11.45(1H, s), 11.69(1H, s)。

IR(Nujol) : 1677cm^{-1} 。

mp : $217-219^\circ\text{C}$ 。

<実施例 76 ; 2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3-(4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)インドール (105) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-2-メチル-3-(4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)インドール (0.120g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.106g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.099g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.100g) から 2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3-(4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)インドール (105) (0.080g) を得た。

[化合物 (105) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CD3OD, δ ppm) : 0.79(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.20-1.38(4H, m), 1.71(2H, m), 2.32(3H, s), 3.42(2H, m), 4.02(2H, s), 7.01(2H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 7.09-7.14(3H, m), 7.20-7.27(3H, m), 7.34(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.41(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 7.95(1H, s)。

IR(Nujol) : 1666cm^{-1} 。

mp : 216-219°C。

<実施例 77 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(エタンスルホニルカルバモイル)-2-プロピルインドール (106) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-プロピルインドール (0.154g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.138g)、ジアザビシクロウンデセン (0.129g) 及びエタンスルホンアミド (0.0928g) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(エタンスルホニルカルバモイル)-2-プロピルインドール (106) (0.130g) を得た。

[化合物 (106) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.22(3H, t, J=7.3Hz), 1.57(2H, m), 2.62(2H, t, J=7.5Hz), 3.48(2H, q, J=7.3Hz), 4.10(2H, s), 6.88(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 及び 2.1Hz), 7.37(1H, d, J=7.4Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.65(1H, dd, J=8.5 及び 1.6Hz), 8.05(1H, brs), 11.38(1H, s), 11.66(1H, s)。

IR(Nujol) : 1683cm⁻¹。

mp : 204.5-205.5°C。

<実施例 78 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-チオフエンスルホニルカルバモイル) インドール (107) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.334g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.275g)、ジアザビシクロウンデセン (0.258g) 及び 2-チオフエンスルホンアミド (0.277g) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-チオフエンスルホニルカルバモイル) インドール (107) (0.226g) を得た。[化合物 (107) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, t, J=4.2Hz), 7.25(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz)

z), 7.58(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.82(1H, dd, J=1.0 及び 3.8Hz), 8.00(2H, m), 11.39(1H, brs), 12.31(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1690cm^{-1} 。

mp : 221-222°C。

<実施例 79 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-((4-メトキシベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール(108)の合成>

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.185g)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(0.214g)及びジアザビシクロウンデセン(0.174g)から3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-((4-メトキシベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール(108)(0.260g)を得た。

[化合物(108)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.29(3H, s), 3.83(3H, s), 4.07(2H, s), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.13(2H, d, J=9.0Hz), 7.26(1H, dd, J=8.4 及び 2.3Hz), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.54(1H, dd, J=8.5 及び 1.8Hz), 7.62(1H, d, J=2.2Hz), 7.91(2H, d, J=8.9Hz), 7.97(1H, s), 11.37(1H, s), 12.03(1H, s)。

IR(Nujol) : 1684cm^{-1} 。

mp : 106.5-109°C。

<実施例 80 ; 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール(109)の合成>

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール(0.313g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.212g)、ジアザビシクロウンデセン(0.206g)及びベンゼンスルホンアミド(0.219g)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベ

ンジル) - 2-エチルインドール (109) (0.095g) を得た。

[化合物 (109) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.13(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.65(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.08(2H, s), 6.85(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.1Hz), 7.33(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.54-7.64(4H, m), 7.68(1H, t), 7.95-8.00(3H, m), 11.38(1H, s), 12.18(1H, s)。

IR(Nujol) : 1696cm^{-1} 。

mp : $229-231^\circ\text{C}$ 。

<実施例 81 ; 3-((4-クロロイソキノリン-3-イル) メチル) - 2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (110) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-((4-クロロイソキノリン-3-イル) メチル) - 2-メチルインドール (0.112g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.078g)、ジアザビスクロウンデセン (0.073g) 及び 1-ペンタンスルホンアミド (0.072g) から 3-((4-クロロイソキノリン-3-イル) メチル) - 2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (110) (0.020g) を得た。

[化合物 (110) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.79(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m), 1.66(2H, m), 2.41(3H, s), 3.43(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.49(2H, s), 7.26(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.72(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.91(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 8.16(2H, m), 8.26(1H, s), 9.22(1H, s), 11.22(1H, s), 11.71(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1673cm^{-1} 。

mp : $196-198^\circ\text{C}$ 。

<実施例 82 ; 3-((4-ブロモイソキノリン-3-イル) メチル) - 2-

ーメチルー5ー(1ーペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(111)の合成>

実施例59の方法に従い、3ー((4ープロモイソキノリンー3ーイル)メチル)ー5ーカルボキシー2ーメチルインドール(0.121g)、N,N'ーカルボニルジイミダゾール(0.099g)、ジアザビスクロウンデセン(0.093g)及び1ーペンタンスルホンアミド(0.093g)から3ー((4ープロモイソキノリンー3ーイル)メチル)ー2ーメチルー5ー(1ーペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(111)(0.063g)を得た。

[化合物(111)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.97(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.24(2H, m), 1.34(2H, m), 1.66(2H, m), 2.39(3H, s), 3.43(2H, m), 4.54(2H, s), 7.26(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.5Hz), 7.72(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.91(1H, m), 8.14(2H, m), 8.23(1H, s), 9.22(1H, s), 11.22(1H, s), 11.69(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1676cm^{-1} 。

mp : $171-175^\circ\text{C}$ 。

<実施例83 ; 3ー(2,4ージクロロベンジル)ー2ーメチルー5ー(1ーペンター1ーエンスルホニルカルバモイル)インドール(112)の合成>

実施例59の方法に従い、5ーカルボキシー3ー(2,4ージクロロベンジル)ー2ーメチルインドール(0.325g)、N,N'ーカルボニルジイミダゾール(0.315g)、1ーペンター1ーエンスルホンアミド(0.290g)及びジアザビスクロウンデセン(0.290g)から3ー(2,4ージクロロベンジル)ー2ーメチルー5ー(1ーペンター1ーエンスルホニルカルバモイル)インドール(112)(0.300g)を得た。

[化合物(112)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.89(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.46(2H, m), 2.19(2H, m), 2.32(3H, s), 4.05(2H, s), 6.62(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.75(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6

.97(1H, dd, J=8.3 及び 2.1Hz), 7.03(1H, m), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 7.37(1H, d, J=2.1Hz), 7.57(1H, dd, J=8.5 及び 1.6Hz), 7.87(1H, s), 8.62(1H, s)。
。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

<実施例 84 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(トリフルオロメタンスルホンカルバモイル)インドール(113)の合成>

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.414g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.402g)、ジアザビシクロウンデセン(0.378g)及びトリフルオロメタンスルホンアミド(0.370g)から3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(トリフルオロメタンスルホンカルバモイル)インドール(113)(0.088g)を得た。

[化合物(113)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.31(3H, s), 4.05(2H, s), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.24(2H, m), 7.58(1H, d, J=2.2Hz), 7.65(1H, dd, J=1.3 及び 8.5Hz), 7.89(1H, s), 11.12(1H, s)。

IR(Nujol) : 1722cm^{-1} 。

Mass(FD) : m/e 464(M)。

mp : 201-205°C。

<実施例 85 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(2, 2-ジメチルプロパンスルホンカルバモイル)-2-メチルインドール(114)の合成>

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.368g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.268g)、ジアザビシクロウンデセン(0.251g)及び2, 2-ジメチルプロパンスルホンアミド(0.250g)から3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(2, 2-

ジメチルプロパンスルホニルカルバモイル) - 2-メチルインドール (114)
(0.287g) を得た。

[化合物 (114) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.09(9H, s), 2.30(3H, s), 3.48(2H, s), 4.08(2H, s), 6.93(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26(1H, dd, $J=1.9$ 及び 8.3Hz), 7.34(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.02(1H, s), 11.38(1H, s), 11.70(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1656cm^{-1} 。

mp : $134-138^\circ\text{C}$ 。

<実施例 86 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5-(8-キノリンスルホニルカルバモイル) インドール (115) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルインドール (0.200g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.198g)、8-キノリンスルホンアミド (0.249g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.182g) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5-(8-キノリンスルホニルカルバモイル) インドール (115) (0.170g) を得た。

[化合物 (115) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.27(3H, s), 4.02(2H, s), 6.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.21-7.27(2H, m), 7.47(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=8.2$ 及び 4.2Hz), 7.66(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.81(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 8.06(1H, s), 8.32(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.50(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.76(1H, d), 11.32(1H, s)。

IR(Nujol) : 1678cm^{-1} 。

mp : $255-256^\circ\text{C}$ 。

<実施例 87 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5-(2-フェニルエタン) スルホニルカルバモイル) インドール (116) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル

) - 2 - メチルインドール (0.145g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.100g)、8 - キノリンスルホンアミド (0.114g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.094g) から 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (2 - フェニルエタン) スルホンカルバモイル) インドール (116) (0.050g) を得た。

[化合物 (116) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.30(3H, s), 3.01(2H, m), 3.80(2H, m), 4.09(2H, s), 6.93(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15(1H, m), 7.21-7.28(5H, m), 7.34(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60-7.64(2H, m), 8.01(1H, s), 11.39(1H, s), 11.77(1H, s)。

IR(Nujol) : 1674cm^{-1} 。

mp : $212-213^\circ\text{C}$ 。

<実施例 88 ; 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (α - トルエンスルホンカルバモイル) インドール (117) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.334g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.243g)、ジアザビシクロウンデセン (0.228g) 及び α - トルエンスルホンアミド (0.257g) から 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (α - トルエンスルホンカルバモイル) インドール (117) (0.217g) を得た。

[化合物 (117) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.30(3H, s), 4.05(2H, s), 4.81(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26(1H, dd, $J=2.1$ 及び 8.4Hz), 7.29(5H, m), 7.35(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.63(1H, dd, $J=1.7$ 及び 8.6Hz), 7.97(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 11.46(1H, s), 11.62(1H, s)。

IR(Nujol) : 1690cm^{-1} 。

mp : $224-225^\circ\text{C}$ 。

<実施例 89 ; 5 - シクロヘキサンスルホンカルバモイル - 3 - (2, 4

ージクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (118) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.217g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.126g)、ジアザビスクロウンデセン (0.119g) 及びシクロヘキサンスルホンアミド (0.127g) から 5 - シクロヘキサンスルホンカルバモイル - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (118) (0.032g) を得た。

[化合物 (118) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 1.14(1H, m), 1.26(2H, m), 1.46(2H, m), 1.60(1H, m), 1.79(2H, d, J=11.6Hz), 2.00(2H, d, J=10.4Hz), 2.29(3H, s), 3.57(1H, m), 4.08(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.3Hz), 7.26(1H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(2H, m), 8.03(1H, s), 11.39(1H, s), 11.60(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1657cm⁻¹。

mp : 176-181°C。

<実施例 90 ; 5 - (3 - クロロ - 1 - プロパンスルホンカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (119) 及び 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (プロパンスルタム - 1 - イルカルボニル) インドール (120) の合成>

5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.334g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.243g) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (5ml) の混合物を、室温下 40 分攪拌した。つづいて (3 - クロロ - 1 - プロパン) スルホンアミド (0.236g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.228g) を加えて、室温下 14 日間攪拌した。0.5 M 塩酸 (8ml) を加えて酸性とし、析出した固体を濾取した。この固体を酢酸エチル (60ml) に溶かし、食塩水 (100ml) を加えて分液した。有機層を乾燥後、これを濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 3/97) で分離精製した。得られた 2 成分をそれぞれジエチルエーテル/ヘキサンから再結

晶精製して5-(3-クロロ-1-プロパンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(119)(0.160g)、及び3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(プロパンスルタム-1-イルカルボニル)インドール(120)(0.091g)を得た。

[化合物(119)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.13(2H, m), 2.30(3H, s), 3.63(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.75(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.09(2H, s), 6.93(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26(1H, dd, $J=2.1$ 及び 8.4Hz), 7.35(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.63(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.6Hz), 8.03(1H, s), 11.40(1H, s), 11.80(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1681cm^{-1} 。

mp : $95.5-96.2^\circ\text{C}$ 。

[化合物(120)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.29(2H, m), 2.33(3H, s), 3.49(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.85(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.06(2H, s), 7.02(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, m), 7.33(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.39(1H, dd, $J=1.4$ 及び 8.4Hz), 7.58(1H, m), 7.72(1H, s), 11.33(1H, s)。

IR(Nujol) : 1658cm^{-1} 。

mp : $197-198^\circ\text{C}$ 。

<実施例91 ; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール(121)の合成>

6-カルボキシ-2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール(0.550g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.400g)、1-ブタンスルホンアミド(0.340g)及びジアザビスクロウンデセン(0.376g)から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール(121)(0.250g)を得た。

[化合物(121)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.86(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.40(2H, sextet, $J=7.4\text{Hz}$), 1.66(2H, quint, $J=7.4\text{Hz}$), 2.18(3H, s), 3.50(2H, m), 4.19(2H, s), 7.09(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.36(1H, dd, $J=2.2$ 及び 8.4Hz), 7.51(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.4Hz), 7.62(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 11.16(1H, brs), 11.77(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1666cm^{-1} 。

MS(FD) : m/e 452(M)。

mp : $215.5\text{--}216.1^\circ\text{C}$ 。

<実施例 9 2 ; 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - メチル - 6 - (1 - ベンタンスルホニルカルバモイル) インドール (1 2 2) の合成>

実施例 5 9 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - メチルインドール (0.46 g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.335g)、1 - ベンタンスルホンアミド (0.312g) とジアザビスクロウンデセン (0.314g) から 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - メチル - 6 - (1 - ベンタンスルホニルカルバモイル) インドール (1 2 2) (0.370g) を無色結晶として得た。

[化合物 (1 2 2) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.80(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25(2H, sextet, $J=7.6\text{Hz}$), 1.34(2H, quint, $J=7.5\text{Hz}$), 1.67(2H, quint, $J=7.5\text{Hz}$), 2.28(3H, s), 3.49(2H, m), 5.50(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.4Hz), 7.42(1H, s), 7.64(2H, s), 7.70(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.10(1H, s), 11.77(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1686cm^{-1} 。

mp : $116\text{--}117.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 9 3 ; 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール (1 2 3) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.243g)、(4-メチルベンゼン)スルホンアミド (0.257g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.228g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (123) (0.356g) を得た。

[化合物 (123) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 2.37(3H, s), 4.06(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.2Hz), 7.30(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.53(1H, dd, $J=8.7$ 及び 2.1Hz), 7.60(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.85(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.96(1H, s), 11.36(1H, s), 12.09(1H, s)。

IR(Nujol) : 1688cm^{-1} 。

mp : $243-246^\circ\text{C}$ 。

<実施例 94 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ニトロベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (124) の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.243g)、(4-ニトロベンゼン)スルホンアミド (0.303g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.228g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ニトロベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (124) (0.350g) を得た。

[化合物 (124) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.89(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.1Hz), 7.32(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 8.21(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.43(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 11.41(1H, s), 12.50(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1675 cm^{-1} 。

mp : 216-221°C。

<実施例 9 5 ; 5 - ((4 - クロロベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (1 2 5) の合成 >

実施例 5 9 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.334g) 、 N,N' - カルボニルジイミダゾール (0.243 g) 、 (4 - クロロベンゼン) スルホンアミド (0.287g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.228g) から 5 - ((4 - クロロベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (1 2 5) (0.19 5g) を得た。

[化合物 (1 2 5) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.3Hz), 7.32(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=8.7$ 及び 1.5Hz), 7.61(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.69(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.97(3H, m), 11.39(1H, s), 12.27(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1659 cm^{-1} 。

mp : 133-136°C。

<実施例 9 6 ; 5 - ((3 - クロロベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (1 2 6) の合成 >

実施例 5 9 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.334g) 、 N,N' - カルボニルジイミダゾール (0.243 g) 、 (3 - クロロベンゼン) スルホンアミド (0.287g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.228g) から 5 - ((3 - クロロベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (1 2 6) (0.10 7g) を得た。

[化合物 (1 2 6) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.2Hz), 7.32(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55(1H, m), 7.60(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.66(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 7.98(1H, s), 11.40(1H, s), 12.31(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1687cm^{-1} 。

mp : $206-207^\circ\text{C}$ 。

<実施例 97 ; 5-((2-クロロベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(127)の合成>
実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(2-クロロベンゼン)スルホンアミド(0.287g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から5-((2-クロロベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(127)(0.240g)を得た。

[化合物(127)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.29(3H, s), 4.07(2H, s), 6.94(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.3Hz), 7.31(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.61(3H, m), 7.68(1H, m), 8.06(1H, s), 8.15(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 11.38(1H, s), 12.54(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1690cm^{-1} 。

mp : $224-226^\circ\text{C}$ 。

<実施例 98 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((4-フルオロベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール(128)の合成>

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)

g)、(4-フルオロベンゼン)スルホンアミド(0.263g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((4-フルオロベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール(128)(0.130g)を得た。

[化合物(128)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=1.9$ 及び 8.4Hz), 7.32(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.45(2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 8.03(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 11.38(1H, s), 12.22(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1685cm^{-1} 。

mp : $222-225^\circ\text{C}$ 。

<実施例99 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-ナフタレン)スルホニルカルバモイル)インドール(129)の合成>

実施例59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、 N,N' -カルボニルジイミダゾール(0.243g)、2-ナフタレンスルホンアミド(0.331g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)インドール(129)(0.132g)を得た。

[化合物(129)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.27(3H, s), 4.06(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.6Hz), 7.30(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.68(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.73(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.94(1H, dd, $J=8.7$ 及び 1.7Hz), 7.98(1H, s), 8.04(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.65(1H, s), 11.36(1H, s), 12.27(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1688cm^{-1} 。

mp : 219-224°C。

<実施例 100 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ナフタレン)スルホニルカルバモイル)インドール(130)の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、1-ナフタレンスルホンアミド(0.331g)及びジアザビスクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ナフタレンスルホニルカルバモイル)インドール(130)(0.191g)を得た。

[化合物(130)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.27(3H, s), 4.06(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.4Hz), 7.21(1H, dd, J=2.2 及び 8.3Hz), 7.27(1H, d, J=8.6Hz), 7.48(1H, dd, J=1.7 及び 8.6Hz), 7.60(2H, m), 7.63(1H, d, J=2.2Hz), 7.72(1H, t, J=7.8Hz), 7.94(1H, s), 8.08(1H, m), 8.28(1H, d, J=8.3Hz), 8.36(1H, d, J=7.4Hz), 8.69(1H, m), 11.35(1H, s), 12.50(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1693cm⁻¹。

mp : 221-223°C。

<実施例 101 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(131)の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(2-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.257g)及びジアザビスクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(131)(0.150g)を得た。

[化合物(131)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.29(3H, s), 2.57(3H, s), 4.07(2H, s), 6.94(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=2.1$ 及び 8.4Hz), 7.31(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.43(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.55(2H, m), 7.60(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.01(2H, m), 11.37(1H, s), 12.28(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1689cm^{-1} 。

mp : $194-196^\circ\text{C}$ 。

<実施例 102 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(2,5-ジメチルベンゼン)スルホンカルバモイル-2-メチルインドール(132)の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、 N,N' -カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(2,5-ジメチルベンゼン)スルホンアミド(0.278g)及びジアザビスクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(2,5-ジメチルベンゼン)スルホンカルバモイル-2-メチルインドール(132)(0.285g)を得た。

[化合物(132)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.29(3H, s), 2.35(3H, s), 2.51(3H, s), 4.07(2H, s), 6.93(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(2H, m), 7.31(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.5Hz), 7.60(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.82(1H, s), 8.01(1H, s), 11.37(1H, s), 12.24(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1} 。

mp : $228-238^\circ\text{C}$ 。

<実施例 103 ; 5-(4-ブロモベンゼン)スルホンカルバモイル-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(133)の合成>

実施例 59 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、 N,N' -カルボニルジイミダゾール(0.243g)

g)、(4-ブロモベンゼン)スルホンアミド(0.354g)及びジアザビスクロウンデセン(0.228g)から5-(4-ブロモベンゼン)スルホニルカルバモイル-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(133)(0.295g)を得た。

[化合物(133)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=1.7$ 及び 8.3Hz), 7.32(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.84(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.89(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 11.39(1H, s), 12.28(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1660cm^{-1} 。

mp : $132-137^\circ\text{C}$ 。

<実施例104 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(*(E)*- β -スチレンスルホニルカルバモイル)インドール(134)の合成>
実施例59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、*N,N'*-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(*E*)- β -スチレンスルホンアミド(0.275g)及びジアザビスクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(*(E)*- β -スチレンスルホニルカルバモイル)インドール(134)(0.242g)を得た。

[化合物(134)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.29(3H, s), 4.08(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.0Hz), 7.33(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.45(3H, m), 7.49(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.61(3H, m), 7.76(2H, m), 8.05(1H, s), 11.38(1H, s), 11.79(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1674cm^{-1} 。

mp : $190-196^\circ\text{C}$ 。

<実施例 105 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ビニルベンゼン)スルホンカルバモイルインドール(135)の合成>

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(0.275g)及びジアザビスクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ビニルベンゼン)スルホンカルバモイルインドール(135)(0.175g)を得た。

[化合物(135)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 5.45(1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 6.01(1H, d, $J=17.6\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=11.0$ 及び 17.6Hz), 6.90(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, m), 7.31(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.69(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.93(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 11.37(1H, s), 12.16(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1674cm^{-1} 。

mp : $143-146^\circ\text{C}$ 。

<実施例 106 ; 5-(4-フェニルアゾベンゼン)スルホンカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(136)の合成>

5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、およびN,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶かし室温で90分間攪拌した。続いて(4-フェニルアゾベンゼン)スルホンアミド(0.392g)、およびジアザビスクロウンデセン(0.228g)を加え、 100°C で7時間加熱攪拌した。反応液を室温にまで放冷し、クロロホルム(40ml)、水(40ml)、および1規定塩酸(3ml)を加えて分液し

た。有機層を減圧下濃縮して得られた残留物に酢酸エチル (40ml)、水 (40ml) を加えて再び分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をクロロホルム (4ml) および t -ブチルメチルエーテル (2ml) から再結晶して5-((4-フェニルアゾベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (136) (0.150g) を得た。

[化合物 (136) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=2.1$ and 8.3Hz), 7.32(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J=1.7$ and 8.6Hz), 7.60(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.62(3H, m), 7.93(2H, m), 8.00(1H, m), 8.06(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.18(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 11.39(1H, s), 12.34(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1677cm^{-1} 。

mp : $207-223^\circ\text{C}$ 。

<実施例 107 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-トリフルオロメチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (137) の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.243g)、(4-トリフルオロメチルベンゼン)スルホンアミド (0.338g) およびジアザビスクロウンデセン (0.228g) から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-トリフルオロメチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (137) (0.360g) を得た。

[化合物 (137) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=2.2$ and 8.4Hz), 7.32(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=1.6$

and 8.6Hz), 7.60(1H, d, J=2.2Hz), 7.98(1H, s), 8.01(2H, d, J=8.3Hz), 8.17(2H, d, J=8.3Hz), 11.40(1H, s), 12.41(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1622cm⁻¹。

mp : 147-151°C。

<実施例 108 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-メチル-1-ペンタ-1-エン)スルホニルカルバモイル)インドール(138)の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.400g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.388g)、(4-メチル-1-ペンタ-1-エン)スルホンアミド(0.391g)およびジアザビスクロウンデセン(0.364g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-メチル-1-ペンタ-1-エン)スルホニルカルバモイル)インドール(138)(0.218g)を得た。

[化合物(138)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.86(6H, d, J=6.6Hz), 1.71-1.80(1H, m), 2.14(2H, t, J=6.7Hz), 2.30(3H, s), 4.08(2H, s), 6.74-6.85(2H, m), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.59(1H, d, J=1.3Hz), 7.61(1H, d, J=1.3Hz), 8.00(1H, d, J=1.3Hz), 11.38(1H, s), 11.79(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm⁻¹。

mp : 199.0-203.0°C。

<実施例 109 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(3,4-ジメトキシベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール(139)の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(

0.243g)、(3,4-ジメトキシベンゼン)スルホンアミド(0.326g)およびジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((3,4-ジメトキシベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール(139)(0.167g)を得た。

[化合物(139)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 2.28(3H, s), 3.79(3H, s), 3.83(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.15(1H, d, J=8.6Hz), 7.25(1H, dd, J=2.0 and 8.4Hz), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.45(1H, d, J=2.1Hz), 7.54(1H, dd, J=1.5 and 8.6Hz), 7.57(1H, dd, J=2.1 and 8.6Hz), 7.60(1H, d, J=2.1Hz), 7.96(1H, s), 11.36(1H, s), 11.97(1H, s)。

IR(Nujol): 1673cm⁻¹。

mp: 148-152°C。

<実施例110; 5-((4-tert-ブチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(140)の合成>

実施例106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(4-tert-ブチルベンゼン)スルホンアミド(0.320g)およびジアザビシクロウンデセン(0.228g)から5-((4-tert-ブチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(140)(0.123g)を得た。

[化合物(140)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 1.28(9H, s), 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=7.9Hz), 7.25(1H, d, J=8.3Hz), 7.31(1H, d, J=8.1Hz), 7.54(1H, d, J=8.2Hz), 7.61(3H, m), 7.89(2H, d, J=7.3Hz), 7.98(1H, s), 11.37(1H, s), 12.12(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1688 cm^{-1} 。

mp : 203-207°C。

<実施例 111 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(141)の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.250g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.182g)、(3-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.192g)およびジアザビスクロウンデセン(0.171g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(141)(0.200g)を得た。

[化合物(141)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.28(3H, s), 2.38(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=2.1$ and 8.3Hz), 7.30(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46-7.50(2H, m), 7.55(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.73-7.78(2H, m), 7.97(1H, s), 11.36(1H, s), 12.14(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1683 cm^{-1} 。

mp : 105-115°C (泡状固体)。

<実施例 112 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-オクタンスルホニルカルバモイル)インドール(142)の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.107g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.063g)、2-オクタンスルホンアミド(0.075g)およびジアザビスクロウンデセン(0.059g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-オクタンスルホニルカルバモイル)インドール(142)(0.032g)を得た。

[化合物(142)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.85(3H, t, J=7.7Hz), 1.2-1.5(8H, m), 1.43(3H, d, J=6.9Hz), 1.64(1H, m), 2.05(1H, m), 2.38(3H, s), 3.89(1H, m), 4.11(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.3Hz), 7.04(1H, dd, J=2.0 and 8.3Hz), 7.36(1H, d, J=8.5Hz), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.60(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 7.84(1H, br s), 8.21(2H, brs)。

IR(Nujol) : 1678cm⁻¹。

mp : 181-182°C。

<実施例 113 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-フェニルベンゼン)スルホンカルバモイルインドール(143)の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(4-フェニルベンゼン)スルホンアミド(0.350g)およびジアザビスクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-フェニルベンゼン)スルホンカルバモイルインドール(143)(0.109g)を得た。

[化合物(143)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.0 and 8.3Hz), 7.32(1H, d, J=8.6Hz), 7.43(1H, t, J=7.3Hz), 7.50(2H, t, J=7.5Hz), 7.55(1H, dd, J=1.3 and 8.6Hz), 7.60(1H, d, J=1.9Hz), 7.73(2H, d, J=8.6Hz), 7.90(2H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, s), 8.04(2H, d, J=8.5Hz), 11.38(1H, s), 12.22(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1678cm⁻¹。

mp : 206-207°C。

<実施例 114 ; 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール(144)の合成>

5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (0.84g)、臭化2-クロロ-4-フェニルベンジル (2.0g)、L-酒石酸 (1.07g)、水酸化ナトリウム (0.37g)、ヨウ化ナトリウム (0.53g)、1,4-ジオキサン (15ml) および水 (8ml) の混合物を 90℃で4日間撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水洗、乾燥、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/2) で精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶液から結晶化することにより 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (144) (0.965) を得た。

[化合物 (144) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.38(3H, s), 3.77(3H, s), 4.16(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.1Hz), 7.36(2H, t, J=5.9Hz), 7.44(2H, t, J=7.2Hz), 7.48(1H, d, J=8.0Hz), 7.65(3H, m), 7.74(1H, s), 7.96(1H, s), 11.36(1H, s)。

<実施例 115 ; 5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルインドール (145) の合成>

3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール (0.95g) にエタノール (5ml)、水 (5ml) および水酸化ナトリウム水溶液 (0.29g) を加え、3時間還流した。反応液を冷却し、塩酸を加えて中和した。酢酸エチルおよび水を加え抽出し、有機層を乾燥、濃縮して得られた残留物を少量のクロロホルムとエーテルの混合溶液から結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより 5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルインドール (145) (0.701g) を得た。

[化合物 (145) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.37(3H, s), 4.13(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.1Hz), 7.28(1H, d, J=8.5Hz), 7.36(1H, t, J=6.8Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(3H, m), 7.73(1H, d, J=1.8Hz), 7.92(1H, s), 11.24(1H

, s)。

<実施例 116 ; 3-((2-クロロ-4-フェニル) ベンジル) -2-メチル-5-((1-ペンタ-1-エン) スルホニルカルバモイル) インドール (146) の合成>

実施例 106 の方法に従い、5-カルボキシ-3-((2-クロロ-4-フェニル) ベンジル) -2-メチルインドール (0.301g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.195g)、(1-ペンタ-1-エン) スルホンアミド (0.179g) およびジアザビスクロウンデセン (0.183g) から 3-((2-クロロ-4-フェニル) ベンジル) -2-メチル-5-((1-ペンタ-1-エン) スルホニルカルバモイル) インドール (146) (0.135g) を得た。

[化合物 (146) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.42(2H, m), 2.21(2H, m), 2.33(3H, s), 4.14(2H, s), 6.75(1H, d, J=15.2Hz), 6.83(1H, dt, J=6.4 and 15.1Hz), 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.35(2H, m), 7.42-7.47(3H, m), 7.60-7.64(3H, m), 7.74(1H, d, J=1.7Hz), 8.07(1H, s), 11.38(1H, s), 11.81(1H, s)。

IR(Nujol) : 1654cm⁻¹。

mp : 166-167°C。

<実施例 117 ; 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル) -2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (147) の合成>

実施例 106 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール (0.200g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.173g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.165g) およびジアザビスクロウンデセン (0.162g) から 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル) -2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (147) (0.122g) を得た。

[化合物 (147) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.21-1.41(4H, m), 1.65-1.72(2H, m), 2.34(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 4.16(2H, s), 7.01(1H, d, J=8.1Hz), 7.37(2H, d, J=8.2Hz), 7.42-7.49(3H, m), 7.64(3H, m), 7.75(1H, d, J=1.8Hz), 8.10(1H, s), 11.40(1H, s), 11.71(1H, s)。

IR(Nujol) : 1684cm⁻¹。

mp : 155.5-156.5°C。

<実施例 118 ; 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル)-2-メチルインドール(148)の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル)-2-メチルインドール(0.225g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.221g)、ベンゼンスルホンアミド(0.214g)およびジアザビスクロウンデセン(0.207g)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル)-2-メチルインドール(148)(0.057g)を得た。

[化合物(148)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.32(3H, s), 4.13(2H, s), 6.97(1H, d, J=8.0Hz), 7.31-7.37(2H, m), 7.42-7.47(3H, m), 7.54-7.67(6H, m), 7.73(1H, s), 7.96(2H, d, J=8.0Hz), 8.03(1H, s), 11.38(1H, s), 12.20(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1661cm⁻¹。

mp : 134-137°C。

<実施例 119 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((4-エチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール(149)の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(4-エチルベンゼン)スルホンアミド(0.278g)およびジアザビス

クロウンデセン (0.228g) から 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - ((4 - エチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 2 - メチルインドール (149) (0.108g) を得た。

[化合物 (149) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 1.18(3H, t, J=7.5Hz), 2.28(3H, s), 2.67(2H, q, J=7.3Hz), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, d, J=7.5Hz), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=7.9Hz), 7.54(1H, d, J=8.6Hz), 7.60(1H, s), 7.87(2H, d, J=8.0Hz), 7.97(1H, s), 11.37(1H, s), 12.10(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1682cm⁻¹。

mp : 197-198 °C。

<実施例 120 ; 5 - ((4 - n - ブチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (150) の合成>

実施例 106 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.334g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.243g)、(4 - n - ブチルベンゼン) スルホンアミド (0.320g) およびジアザビスクロウンデセン (0.228g) から 5 - ((4 - n - ブチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (150) (0.230g) を得た。

[化合物 (150) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.28(2H, m), 1.55(2H, m), 2.28(3H, s), 2.64(2H, t, J=7.6Hz), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.0 and 8.3Hz), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.42(1H, d, J=8.2Hz), 7.54(1H, dd, J=1.5 and 8.6Hz), 7.60(1H, d, J=2.0Hz), 7.87(2H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, s), 11.37(1H, s), 12.09(1H, s)。

IR(Nujol) : 1659cm⁻¹。

mp : 154-155°C。

<実施例 1 2 1 ; 5 - ((4 - n - ブトキシベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (1 5 1) の合成>

実施例 1 0 6 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.334g) 、 N , N' - カルボニルジイミダゾール (0.243g) 、 (4 - n - ブトキシベンゼン) スルホンアミド (0.344g) およびジアザビシクロウンデセン (0.228g) から 5 - ((4 - n - ブトキシベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (1 5 1) (0.140g) を得た。

[化合物 (1 5 1) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.91(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(2H, m), 1.69(2H, m), 2.28(3H, s), 4.04(2H, t, J=6.5Hz), 4.06(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.3Hz), 7.10(2H, d, J=8.0Hz), 7.24(1H, d, J=8.0Hz), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 7.54(1H, d, J=8.5Hz), 7.60(1H, s), 7.88(2H, d, J=7.9Hz), 7.96(1H, s), 11.36(1H, s), 12.04(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1654cm⁻¹。

mp : 185-189°C。

<実施例 1 2 2 ; 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メトキシカルボニル - 2 - メチルチオインドール (1 5 2) の合成>

氷浴下、トリフルオロ酢酸 (1.238g) とトリエチルシラン (2.52g) の塩化メチレン (10ml) 溶液に、「Tetrahedron, 42(16), 4511(1986)」に記載の方法により合成した 5 - メトキシカルボニル - 2 - メチルチオインドール (0.800g) と 2 , 4 - ジクロロベンズアルデヒド (0.760g) の塩化メチレン (10ml) 溶液を加えた。氷浴下で 3 時間攪拌した後、析出した結晶を濾別、乾燥することにより 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メトキシカルボニル - 2 - メチルチオインドール

ール (152) (0.727g) を得た。

〔化合物 (152) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 2.33(3H, s), 3.89(3H, s), 4.29(2H, s), 6.79(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.92(1H, dd, $J=1.3$ and 8.7Hz), 8.10(1H, s), 8.32(1H, brs)。

<実施例 123 ; 5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオインドール (153) の合成>

実施例 115 の方法に従い、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-メチルチオインドール (0.950g) から 5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオインドール (153) (0.795g) を得た。

〔化合物 (153) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 2.44(3H, s), 4.20(2H, s), 6.94(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=2.2$ and 8.4Hz), 7.38(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.92(1H, s), 11.79(1H, s), 12.44(1H, brs)。

<実施例 124 ; 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオ-5-((1-ペンタ-1-エン)スルホニルカルバモイル)インドール (154) の合成>

実施例 106 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオインドール (0.200g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.177g)、(1-ペンタ-1-エン)スルホンアミド (0.163g) およびジアザピシクロウンデセン (0.166g) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオ-5-((1-ペンタ-1-エン)スルホニルカルバモイル)インドール (154) (0.068g) を得た。

〔化合物 (154) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.86(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.40-1.49(2H, m), 2.23(2H,

q, J=7.2Hz), 2.41(3H, s), 4.18(2H, s), 6.76(1H, d, J=6.0Hz), 6.82-6.89(2H, m), 7.26(1H, dd, J=1.9 and 8.4Hz), 7.40(1H, d, J=8.7Hz), 7.63(1H, d, J=2.0Hz), 7.70(1H, d, J=8.8Hz), 8.07(1H, s), 11.86(1H, brs), 11.88(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1682cm⁻¹。

mp : 140.5-142.0°C。

<実施例 125 ; 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオインドール(155)の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオインドール(0.160g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.092g)、ベンゼンスルホンアミド(0.089g)およびジアザビシクロウンデセン(0.086g)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオインドール(155)(0.100g)を得た。

[化合物(155)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.41(3H, s), 4.17(2H, s), 6.82(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 7.38(1H, d, J=8.7Hz), 7.60-7.66(4H, m), 7.70(1H, t, J=7.3Hz), 7.98(2H, d, J=7.5Hz), 8.04(1H, s), 11.88(1H, brs), 12.26(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1698cm⁻¹。

mp : 223.0-226.0°C。

<実施例 126 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオ-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール(156)の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオインドール(0.200g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.177g)、1-ペンタンスルホンアミド(0.165g)およびジアザビシクロウンデセン(0.166g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオ-

5- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (156) (0.218g) を得た。

[化合物 (156) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.22-1.31(2H, m), 1.31-1.39(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.42(3H, d, J=0.7Hz), 3.49(2H, t, J=7.5Hz), 4.19(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.42(1H, d, J=8.7Hz), 7.63(1H, d, J=1.9Hz), 7.72(1H, d, J=8.6Hz), 8.09(1H, s), 11.76(1H, s), 11.89(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm⁻¹。

mp : 176.5-180.0°C。

<実施例 127 ; 3- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-5- (1-ペンター 1, 3-ジエン) スルホニルカルバモイル) インドール (157) の合成>

実施例 106 の方法に従い、5-カルボキシ-3- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール (0.300g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.291g)、(1-ペンター 1, 3-ジエン) スルホンアミド (0.264g) およびジアザビシクロウンデセン (0.273g) から 3- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-5- ((1-ペンター 1, 3-ジエン) スルホニルカルバモイル) インドール (157) (0.174g) を得た。

[化合物 (157) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 1.83(3H, d, J=6.4Hz), 2.30(3H, s), 4.09(2H, s), 6.25-6.42(2H, m), 6.77(1H, d, J=14.8Hz), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, dd, J=9.5 and 14.8Hz), 7.26(1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.61(2H, m), 8.02(1H, s), 11.38(1H, brs), 11.82(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1682cm⁻¹。

mp : 174.0-177.0°C。

<実施例 128 ; 5-((2-シクロプロピルエチレン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (158) の合成>

実施例 106 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.300g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.291g)、(2-シクロプロピルエチレン)スルホニルカルバモイル (0.264g) およびジアザビスクロウンデセン (0.273g) から 5-((2-シクロプロピルエチレン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (158) (0.180g) を得た。

[化合物 (158) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.70-0.74(2H, m), 0.94-0.98(2H, m), 1.68-1.77(1H, m), 2.30(3H, s), 4.09(2H, s), 6.34(1H, dd, J=10.4 and 14.8Hz), 6.84(1H, d, J=14.8Hz), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.27(1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.62(2H, m), 8.02(1H, s), 11.38(1H, brs), 11.73(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1684cm⁻¹。

mp : 172.5-174.0°C。

<実施例 129 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチル-(E)-β-スチレン)スルホニルカルバモイル)インドール (159) の合成>

実施例 106 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.200g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.126g)、(4-メチル-(E)-β-スチレン)スルホンアミド (0.153g) およびジアザビスクロウンデセン (0.118g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチル-(E)-β-スチレン)スルホニルカルバモイル)インドール (159) (0.122g) を得た。

[化合物 (159) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.29(3H, s), 2.34(3H, s), 4.08(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(3H, m), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.42(1H, d, J=15.4Hz), 7.56-7.67(5H, m), 8.05(1H, s), 11.38(1H, brs), 11.95(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1678cm⁻¹。

mp : 253.5-255.0°C。

<実施例 130 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((4-メトキシ-(E)-β-スチレン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール (160) の合成>

実施例 106 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.200g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.126g)、(4-メトキシ-(E)-β-スチレン)スルホンアミド (0.165g) およびジアザビスクロウンデセン (0.118g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((4-メトキシ-(E)-β-スチレン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール (160) (0.067g) を得た。

[化合物 (160) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.29(3H, s), 3.80(3H, s), 4.08(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.5Hz), 6.99(2H, d, J=8.8Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.32(1H, d, J=15.4Hz), 7.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.55(1H, d, J=15.4Hz), 7.60-7.64(2H, m), 7.71(2H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, s), 11.37(1H, s), 11.89(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1674cm⁻¹。

mp : 227.5-231.0°C。

<実施例 131 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-(メトキシメチル)インドール (161) の合成>

トリフルオロ酢酸 (1.14g)、およびトリエチルシラン (2.33g) をジクロロメタン (10ml) に溶かした溶液を 0°C に冷却し、ここへ 5-メトキシカルボニル-

2-(メトキシメチル)インドール (1.10g)、および2,4-ジクロロベンズアルデヒド (0.96g) をジクロロメタン (20ml) に溶かした溶液を滴下した。反応液を0℃で3時間攪拌した後、10%水酸化ナトリウム水溶液 (5ml)、クロロホルム (40ml)、飽和食塩水 (40ml) を順次加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、これを減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=3/7) で精製することにより3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-(メトキシメチル)インドール (161) (0.61g) を得た。

[化合物 (161) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 3.37(3H, s), 3.90(3H, s), 4.16(2H, s), 4.54(2H, s), 6.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.04(1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 7.33(1H, d, J=9.6Hz), 7.41(1H, d, J=2.2Hz), 7.90(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.15(1H, s), 8.53(1H, brs)。

<実施例 132 ; 5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-(メトキシメチル)インドール (162) の合成>

実施例 115 の方法に従い3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-(メトキシメチル)インドール (0.61g) から5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-(メトキシメチル)インドール (162) (0.56g) を得た。

<実施例 133 ; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール (163) の合成>

実施例 106 の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルインドール (0.364g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.243g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.227g) およびジアザビシクロウンデセン (0.228g) から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)インドール (163) (0.

115g)を得た。

[化合物(163)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m), 1.66(2H, m), 3.32(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 4.17(2H, s), 4.51(2H, s), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 7.41(1H, d, J=8.6 Hz), 7.62(1H, d, J=2.1Hz), 7.69(1H, dd, J=1.5 and 8.6Hz), 8.10(1H, s), 11.64(1H, s), 11.73(1H, s)。

IR(Nujol) : 1685cm⁻¹。

mp : 189-192°C。

<実施例134 ; 3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-((E)-β-スチレン)スルホンカルバモイル)インドール(164)の合成>

実施例106の方法に従い、3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(0.237g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.162g)、(E)-β-スチレンスルホンアミド(0.183g)およびジアザビスクロウンデセン(0.152g)から3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-((E)-β-スチレン)スルホンカルバモイル)インドール(164)(0.080g)を得た。

[化合物(164)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.31(3H, s), 4.37(2H, s), 7.10(1H, d, J=8.5Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.43(3H, m), 7.47(1H, d, J=15.4Hz), 7.55(1H, t, J=7.7Hz), 7.60(1H, d, J=15.9Hz), 7.62(1H, m), 7.67(1H, m), 7.74(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.88(1H, d, J=8.0Hz), 8.12(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.6 Hz), 11.38(1H, s), 11.97(1H, s)。

IR(Nujol) : 1674cm⁻¹。

mp : 235-238°C。

<実施例 135 ; 3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-(4-ビニルベンゼン)スルホンカルバモイル)インドール(165)の合成>

実施例 106の方法に従い、3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(0.237g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.162g)、(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(0.183g)およびジアザビシクロウンデセン(0.152g)から3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-(4-ビニルベンゼン)スルホンカルバモイル)インドール(165)(0.130g)を得た。

[化合物(165)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.30(3H, s), 4.36(2H, s), 5.44(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.99(1H, d, $J=17.6\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J=11.1$ and 17.7Hz), 7.10(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55(2H, m), 7.67(3H, m), 7.78(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.90(3H, m), 8.04(1H, s), 8.26(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 11.38(1H, s), 12.16(1H, s)。

IR(Nujol) : 1674cm^{-1} 。

mp : $222-224^\circ\text{C}$ 。

<実施例 136 ; 3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-(p-トルエンスルホンカルバモイル)インドール(166)の合成>

実施例 106の方法に従い、3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(0.237g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.162g)、p-トルエンスルホンアミド(0.171g)およびジアザビシクロウンデセン(0.152g)から3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-(p-トルエンスルホンカルバモイル)インドール(166)(0.145g)を得た。

[化合物 (166) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.30(3H, s), 2.35(3H, s), 4.36(2H, s), 7.09(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, m), 7.67(1H, t, J=7.9Hz), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(2H, d, J=8.2Hz), 7.89(1H, d, J=8.2Hz), 8.03(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.6Hz), 11.37(1H, s), 12.09(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1674cm⁻¹。

mp : 260-262°C。

<実施例 137 ; 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチルインドール (167) の合成>

実施例 106 の方法に従い、3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (0.237g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.162g)、ベンゼンスルホンアミド (0.157g) およびジアザビシクロウンデセン (0.152g) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチルインドール (167) (0.120g) を得た。

[化合物 (167) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.30(3H, s), 4.36(2H, s), 7.09(1H, d, J=8.5Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.53-7.60(4H, m), 7.67(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.89(1H, d, J=8.2Hz), 7.95(2H, m), 8.05(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.5Hz), 11.38(1H, s), 12.18(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1674cm⁻¹。

mp : 159-161°C。

<実施例 138 ; 3-((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル)-2-メチル-5-((E)- β -スチレンスルホニルカルバモイル)インドール (16

8) の合成>

実施例 106 の方法に従い、5-カルボキシ-3-((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル)-2-メチルインドール (0.226g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.162g)、(E)- β -スチレンスルホンアミド (0.183g) およびジアザビスクロウンデセン (0.152g) から 3-((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル)-2-メチル-5-((E)- β -スチレンスルホンカルバモイル)インドール (168) (0.107g) を得た。

[化合物 (168) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.32(3H, s), 4.14(2H, s), 6.98(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35(2H, m), 7.43(6H, m), 7.48(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.63(4H, m), 7.74(3H, m), 8.11(1H, s), 11.38(1H, s), 11.99(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1670cm^{-1} 。

mp : $232-235^\circ\text{C}$ 。

<実施例 139 ; 3-((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホンカルバモイル)インドール (169) の合成>

実施例 106 の方法に従い、5-カルボキシ-3-((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル)-2-メチルインドール (0.226g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.162g)、(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド (0.183g) およびジアザビスクロウンデセン (0.152g) から 3-((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホンカルバモイル)インドール (169) (0.078g) を得た。

[化合物 (169) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.32(3H, s), 4.13(2H, s), 5.44(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.98(1H, d, $J=17.6\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J=17.5$ and 10.9Hz), 6.98(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.42-7.47(3H, m), 7.5

4(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.63(2H, m), 7.67(2H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, d, J=1.8Hz), 7.91(2H, d, J=8.5Hz), 8.03(1H, s), 11.37(1H, s), 12.21(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1670cm⁻¹。

mp : 204-210°C。

<実施例 140 ; 3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-((1-ペンタ-1-エン)スルホニルカルバモイル)インドール(170)の合成>

実施例 106の方法に従い、3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(0.237g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.162g)、(1-ペンタ-1-エン)スルホンアミド(0.149g)およびジアザビスクロウンデセン(0.152g)から3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-((1-ペンタ-1-エン)スルホニルカルバモイル)インドール(170)(0.058g)を得た。

[化合物(170)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.83(3H, brs), 1.41(2H, m), 2.19(2H, m), 2.32(3H, s), 4.37(2H, s), 6.73(1H, d, J=14.9Hz), 6.80(1H, m), 7.10(1H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, d, J=8.3Hz), 7.55(1H, m), 7.60(1H, d, J=8.2Hz), 7.67(1H, m), 7.78(1H, d, J=8.2Hz), 7.89(1H, d, J=7.8Hz), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.1Hz), 11.38(1H, s), 11.79(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1670cm⁻¹。

mp : 104-113°C。

<実施例 141 ; 3-((2-クロロ-4-フェニル)ベンジル)-2-メチル-5-(p-トルエンスルホニルカルバモイル)インドール(171)の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-((2-クロロ-4-フェ

ニル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.226g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.162g)、p-トルエンスルホンアミド (0.171g) およびジアザビシクロウンデセン (0.152g) から 3 - ((2 - クロロ - 4 - フェニル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (p - トルエンスルホンカルバモイル) インドール (1 7 1) (0.063g) を得た。

[化合物 (1 7 1) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.32(3H, s), 2.35(3H, s), 4.13(2H, s), 6.98(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.37(3H, m), 7.42-7.47(3H, m), 7.54(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.64(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73(1H, brs), 7.84(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.02(1H, s), 11.36(1H, s), 12.22(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1} 。

mp : $150-154^\circ\text{C}$ 。

<実施例 1 4 2 ; 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホンカルバモイル) インドール (1 7 2) の合成>

5 - カルボキシー - 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.15g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.128g)、ジアザビシクロウンデセン (0.12g) および 1 - ペンタンスルホンアミド (0.12g) から 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホンカルバモイル) インドール (1 7 2) (0.152g) を得た。

[化合物 (1 7 2) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.82(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.24-1.32(2H, m), 1.33-1.42(2H, m), 1.67-1.72(2H, m), 2.31(3H, s), 3.48(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.07(2H, s), 6.87(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.39(1H, dd, $J=1.9$ and 8.4Hz), 7.64(1H, dd, $J=1.0$ and 8.4Hz), 7.72(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 8.04(1H, s), 11.39(1H, s), 11.69(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

mp : 168-172°C。

<実施例 143 ; 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(2-(5-クロロチエニル)スルホニルカルバモイル)インドール(173)の合成>

5-カルボキシ-3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルインドール(0.15g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.128g)、ジアザビスクロウンデセン(0.12g)および2-(5-クロロチエニル)スルホンアミド(0.156g)から3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(2-(5-クロロチエニル)スルホニルカルバモイル)インドール(173)(0.146g)を得た。

[化合物(173)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 2.29(3H, s), 4.07(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.3Hz), 7.26(1H, d, J=4.2Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.39(1H, d, J=8.3Hz), 7.60(1H, d, J=8.6Hz), 7.70(1H, d, J=3.9Hz), 7.73(1H, s), 8.00(1H, s), 11.41(1H, s), 12.51(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1689cm⁻¹。

mp : 223-228°C。

本発明の化合物の中から代表的化合物を選んで薬理学的性質を試験した。

<試験例 ; db/dbマウスを用いた血糖降下作用>

試験化合物

6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール(32)

1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルインドール(35)

使用動物

C57BL/KsJ-dbm db+/db+, C57BL/KsJ-dbm +m/+m (Jackson Laboratory) の5週

齢の雌性マウスを購入し、2～3週間の馴化期間の後実験に用いた。

薬物調製

乳鉢を用いて検体を粉末餌（CE-2、日本クレア）に混合した。混合比はマウスの摂餌量に合わせて、30mg/kgで0.03%、10mg/kgで0.01%の割合とした。群毎に2回/週給餌し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

試験スケジュール

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった（実験期間は8週齢～10週齢）。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ（Chase Heparinized Capillary Tubes）を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、CO₂ガスにより屠殺した。

測定法

血糖値の測定には10～15μlの血漿を用い、グルコース酸化酵素法（グルコースCII-テストワコー、和光純薬）により測定した。血漿中トリグリセライド濃度の測定には10～15μlの血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法（トリグリセライドG-テストワコー）又はGPO-DAOS法（トリグリセライドE-テストワコー）により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には20μlの血漿（-20℃で保存可能）を用い、抗体法（ファデセフィンインスリンRIAキット、カピファルマシア）により測定した。

結果

db/dbマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の低下率（%）を求めた。結果を以下に示す。

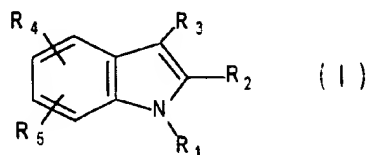
128

表 1

投与量 (mg/kg) 血糖降下作用 (%) TG濃度降下作用 (%)			
化合物 (32)	30	70	136
化合物 (35)	10	46	77

請求の範囲

1. 下記一般式(I)で表されるインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、又は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インボテンス、糖尿病合併症、骨粗鬆症、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。



[式中、 $R_1 \sim R_5$ は

- 1) 水素原子、
- 2) 低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は
- 3) 低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それ

その基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよく、 $R_1 \sim R_3$ は同時に水素原子でなく、 R_4 は

1) 水素原子、又は

2) 低級アルキル基

であり、 R_5 は

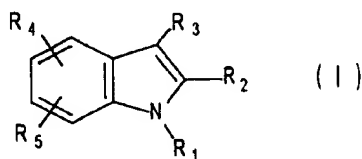
1) カルボキシ基、

2) エステル化されたカルボキシ基、又は

3) アミド化されたカルボキシ基

を意味する。]

2. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、又は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、骨粗鬆症、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄の予防・治療剤として用いられる医薬製剤の調製のための下記一般式(I)で表されるインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩の使用。



[式中、 $R_1 \sim R_3$ は

1)水素原子、
2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は
3)低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよく、 $R_1 \sim R_3$ は同時に水素原子でなく、 R_4 は

1)水素原子、又は

2)低級アルキル基

であり、 R_5 は

1)カルボキシ基、

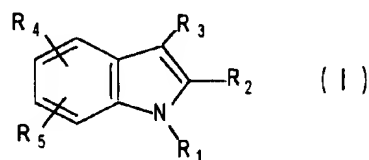
2)エステル化されたカルボキシ基、又は

3)アミド化されたカルボキシ基

を意味する。]

3. 下記一般式(I)で表されるインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、又は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体

疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、骨粗鬆症、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄を予防又は治療する方法。



[式中、 $R_1 \sim R_3$ は

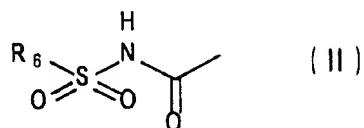
- 1) 水素原子、
 - 2) 低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は
 - 3) 低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよく、 $R_1 \sim R_3$ は同時に水素原子でなく、 R_4 は
- 1) 水素原子、又は
 - 2) 低級アルキル基

であり、R₆は

- 1)カルボキシ基、
 - 2)エステル化されたカルボキシ基、又は
 - 3)アミド化されたカルボキシ基
- を意味する。]

4. 一般式(I)において、R₆が、

- 1)カルボキシ基、
- 2)エステル化されたカルボキシ基、又は
- 3)下記一般式で表される置換基(I I)、



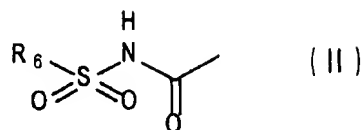
[式中、R₆は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコキシアリール基で置換されていてもよい、

- a)アルキル基、
- b)アルケニル基、
- c)低級アルコキシ低級アルキル基、
- d)アリール基、
- e)複素環基、又は
- f)低級シクロアルキル基

を意味し、式(I I)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離しR₆と環を形成していてもよい。]であるインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する、請求項1に記載の医薬製剤。

5. 一般式(I)において、R₆が、

- 1)カルボキシ基、
- 2)エステル化されたカルボキシ基、又は
- 3)下記一般式で表される置換基(II)、



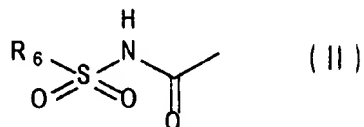
[式中、R₆は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコシアリール基で置換されていてもよい、

- a)アルキル基、
- b)アルケニル基、
- c)低級アルコキシ低級アルキル基、
- d)アリール基、
- e)複素環基、又は
- f)低級シクロアルキル基

を意味し、式(II)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離しR₆と環を形成していてもよい。]である、請求項2に記載の使用。

6. 一般式(I)において、R₅が、

- 1)カルボキシ基、
- 2)エステル化されたカルボキシ基、又は
- 3)下記一般式で表される置換基(II)、



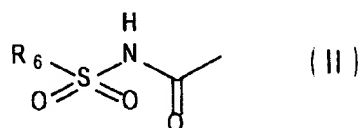
[式中、R₅は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル

基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコキシアリール基で置換されていてもよい、

- a) アルキル基、
- b) アルケニル基、
- c) 低級アルコキシ低級アルキル基、
- d) アリール基、
- e) 複素環基、又は
- f) 低級シクロアルキル基

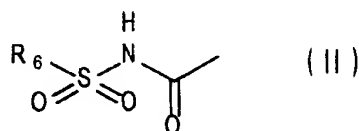
を意味し、式 (I I) 中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離し R_6 と環を形成していてもよい。] である、請求項 3 に記載の方法。

7. 一般式 (I) において、 R_5 が下記一般式で表される置換基 (I I)



[式中、 R_6 はアルキル基、アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基、複素環基、低級シクロアルキル基、アリールアルケニル基又は複素環アルケニル基を意味し、式 (I I) 中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離し R_6 と環を形成していてもよい。] である、請求項 1 又は 4 に記載の医薬製剤。

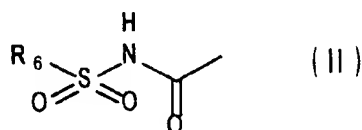
8. 一般式 (I) において、 R_5 が下記一般式で表される置換基 (I I)



[式中、 R_6 はアルキル基、アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基、複素環基、低級シクロアルキル基、アリールアルケニル基又は複素環ア

ルケニル基を意味し、式 (I I) 中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離し R_6 と環を形成していてもよい。] である、請求項 2 又は 5 に記載の使用。

9. 一般式 (I) において、 R_6 が下記一般式で表される置換基 (I I)



[式中、 R_6 はアルキル基、アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基、複素環基、低級シクロアルキル基、アリールアルケニル基又は複素環アルケニル基を意味し、式 (I I) 中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離し R_6 と環を形成していてもよい。] である、請求項 3 又は 6 に記載の方法。

10. 一般式 (I) において、 R_1 が置換されていてもよい

アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、 R_2 及び R_3 が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項 1、4 又は 7 のいずれかに記載の医薬製剤。

11. 一般式 (I) において、 R_2 が置換されていてもよい

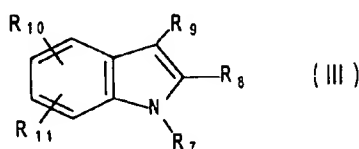
アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、 R_1 及び R_3 が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項 1、4 又は 7 のいずれかに記載の医薬製剤。

12. 一般式 (I) において、 R_3 が置換されていてもよい

アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基

、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、 R_1 及び R_2 が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項1、4又は7のいずれかに記載の医薬製剤。

13. 下記一般式(III)で表されるインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



[式中、 $R_7 \sim R_9$ は

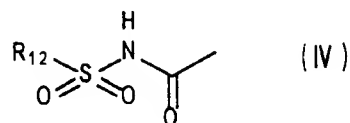
- 1) 水素原子、
- 2) 低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は

3) ハロゲン原子、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基及び複素環低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい、

アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、 $R_7 \sim R_9$ は同時に水素原子でなく、 R_{10} は

- 1) 水素原子、又は
- 2) 低級アルキル基

であり、 R_{11} は下記一般式(IV)で表される置換基



(式中、 R_{12} は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコキシアリール基で置換されていてもよい、

- a)アルキル基、
- b)アルケニル基、
- c)アリール基、
- d)複素環基、又は
- e)低級シクロアルキル基

を意味し、式(IV)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離し R_{12} と環を形成していてもよい。ただし、 R_{12} がアリール基の場合、 R_7 は水素原子である。)]

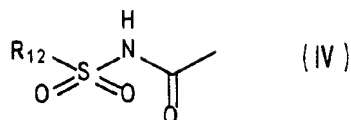
14. 一般式(IV)において、 R_{12} が少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコキシアリール基で置換されていてもよい、

- a)アルキル基、
- b)アルケニル基、
- c)複素環基、又は
- d)低級シクロアルキル基

であり、式(IV)中のスルホンアミド基の窒素原子は水素を脱離し R_{12} と環を形成していてもよい、請求項13に記載のインドール誘導体又は医薬として許容

されるその塩。

15. 一般式(III)において、 R_{11} が下記一般式で表される置換基(IV)



[式中、 R_{12} はアルキル基、アルケニル基、アリール基、複素環基、低級シクロアルキル基、アリールアルケニル基又は複素環アルケニル基を意味し、式(IV)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離し R_{12} と環を形成していてもよい。]である、請求項13に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

16. 一般式(III)において、 R_7 が置換されていてもよい、アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、 R_8 及び R_9 がそれぞれ水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項13～15のいずれかに記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

17. 一般式(III)において、 R_7 が置換されていてもよい、アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、 R_8 及び R_9 がそれぞれ水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基であり、 R_8 及び R_9 は同時に水素原子でない、請求項13～16のいずれかに記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

18. 一般式(III)において、R₇がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい、アリール低級アルキル基、アリールカルボニル基又は複素環低級アルキル基であり、R₈及びR₉がそれぞれ水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項17に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

19. 一般式(III)において、R₇がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基により置換されていてもよい、

- 1) フェニル低級アルキル基、
- 2) ビリジル低級アルキル基、
- 3) ナフチル低級アルキル基、
- 4) イソキノリル低級アルキル基、又は
- 5) ベンゾイル基

であり、R₈及びR₉が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項18に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

20. 一般式(III)において、R₈が置換されていてもよい、アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、R₇及びR₉がそれぞれ水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項13～15のいずれかに記載のインドール誘導体

又は医薬として許容されるその塩。

21. 一般式(III)において、R₈がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい、アリール低級アルキル基、アリールカルボニル基又は複素環低級アルキル基であり、R₇及びR₉がそれぞれ水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項20に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

22. 一般式(III)において、R₈がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基により置換されていてもよい、

- 1)フェニル低級アルキル基、
- 2)ピリジル低級アルキル基、
- 3)ナフチル低級アルキル基、
- 4)イソキノリル低級アルキル基、又は
- 5)ベンゾイル基

であり、R₇及びR₉が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項21に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

23. 一般式(III)において、R₉が置換されていてもよい、アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、R₇及びR₈がそれぞれ水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ

低級アルキル基である、請求項 13～15 のいずれかに記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

24. 一般式(I I I)において、 R_9 がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも 1 種の基により置換されていてもよい、アリール低級アルキル基、アリールカルボニル基又は複素環低級アルキル基であり、 R_7 及び R_8 が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項 23 に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

25. 一般式(I I I)において、 R_9 がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも 1 種の基により置換されていてもよい、

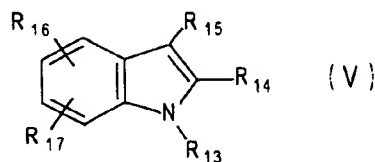
- 1) フェニル低級アルキル基、
- 2) ビリジル低級アルキル基、
- 3) ナフチル低級アルキル基、
- 4) イソキノリル低級アルキル基、又は
- 5) ベンゾイル基

であり、 R_7 及び R_8 が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項 24 に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

26. 一般式(I I I)において、 R_{11} がプロパンスルタムカルバモイル基であるか、又は R_{12} がアルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アルケニル基、フェニル基、低級アルコキシフェニル基、チエニル基、フェニル低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルキルフェニル基、ニトロフェニル基、ハロフェニル基、ナフチル基、フェニル低級アルケニル基、キノ

リル基、低級アルケニルフェニル基、低級シクロアルキルアルケニル基、フェニルアゾフェニル基、ハロ低級アルキルフェニル基、低級アルキルフェニルアルケニル基又は低級アルコキシフェニル低級アルケニル基である、請求項 13～15、17～23のいずれかに記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

27. 下記一般式(V)で表されるインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



[式中、 $R_{13} \sim R_{15}$ は

- 1) 水素原子、
- 2) 低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は
- 3) 低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよく、 $R_{13} \sim R_{15}$ は同時に水素

原子でなく、 R_{16} は

- 1) 水素原子、又は
- 2) 低級アルキル基

であり、 R_{17} はカルボキシ基又はエステル化されたカルボキシ基である。]

28. 一般式(V)において、 R_{13} がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基により置換されていてもよい、

- 1) フェニル低級アルキル基、
- 2) ビリジル低級アルキル基、
- 3) ナフチル低級アルキル基、
- 4) イソキノリル低級アルキル基、又は
- 5) ベンゾイル基

であり、 R_{14} 及び R_{15} が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項27に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

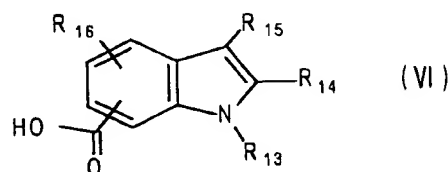
29. 一般式(V)において、 R_{14} がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びアリール低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基により置換されていてもよいフェニル低級アルキル基、又はベンゾイル基であり、 R_{13} 及び R_{15} が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項27に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

30. 一般式(V)において、 R_{15} がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基により置換されていてもよい、

- 1) フェニル低級アルキル基、
- 2) ビリジル低級アルキル基、
- 3) ナフチル低級アルキル基、
- 4) イソキノリル低級アルキル基、又は
- 5) ベンゾイル基

であり、 R_{13} 及び R_{14} が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項27に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

31. 下記一般式(VI)で表されるインドール誘導体と



[式中 $R_{13} \sim R_{15}$ は

- 1) 水素原子、
- 2) 低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は
- 3) 低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子；ニトロ基；低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；ハロ低級アルキル基；低級シクロアルキル基；それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級ア

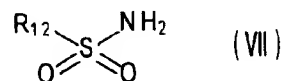
ルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基；で置換されていてもよく、 $R_{13} \sim R_{15}$ は同時に水素原子でなく、 R_{16} は

1) 水素原子、又は

2) 低級アルキル基

である。]

下記一般式(VII)で表されるスルホンアミド誘導体とを反応させることを特徴とする、



[式中 R_{12} は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコシアリール基で置換されていてもよい、

a) アルキル基、

b) アルケニル基、

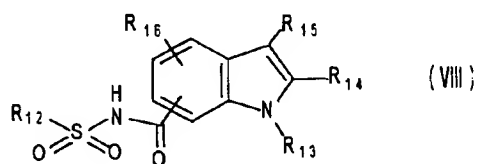
c) アリール基、

d) 複素環基、又は

e) 低級シクロアルキル基

を意味する。]

下記一般式(VIII)で表されるインドール誘導体の合成方法。

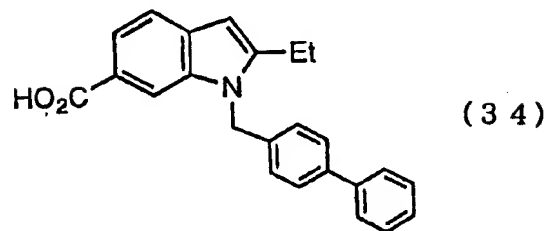
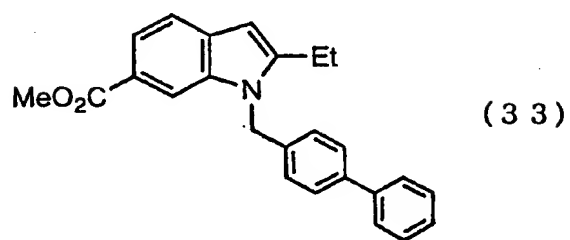
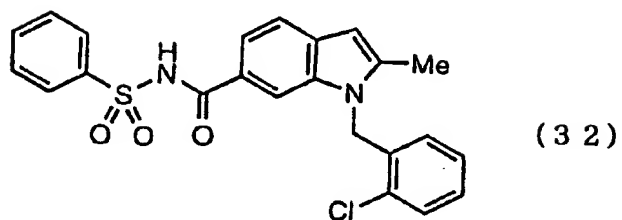
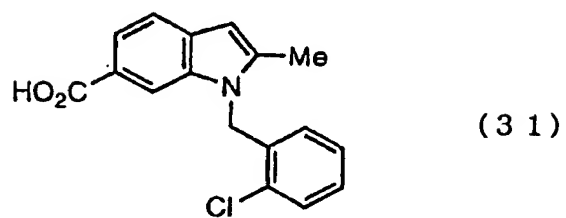
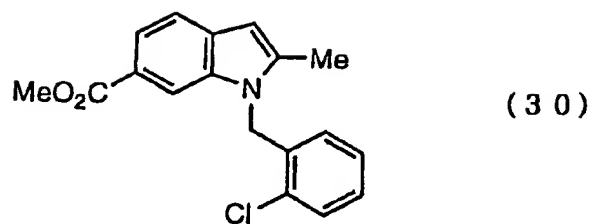


(式中 $R_{12} \sim R_{16}$ は前記と同様の意味を表し、式(VIII)中のスルホンアミド

基の窒素原子は、水素を脱離し R_{12} と環を形成していてもよい。))

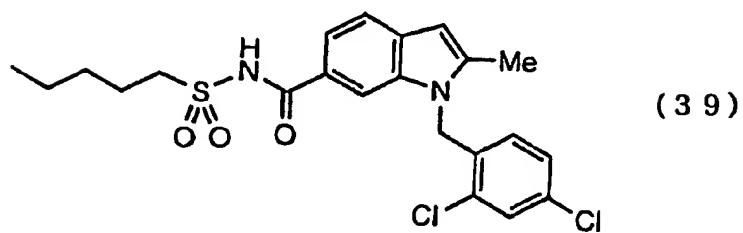
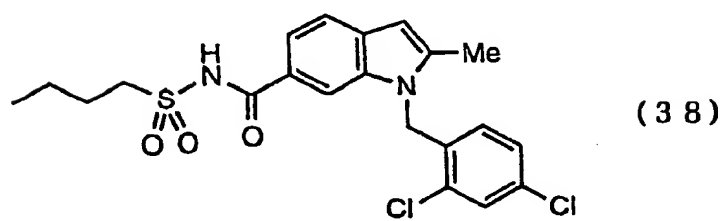
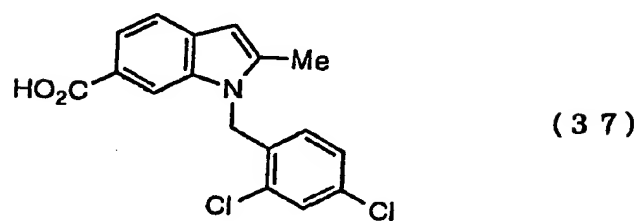
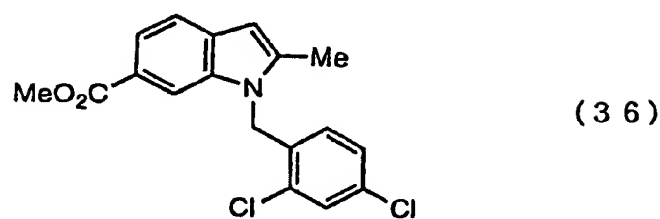
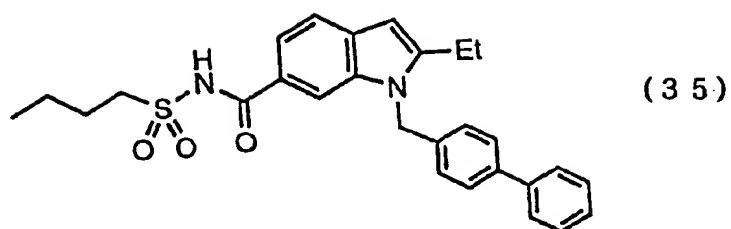
1 / 29

図 1



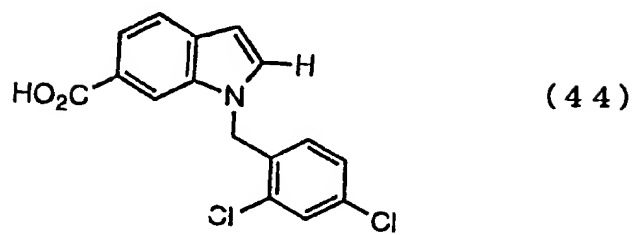
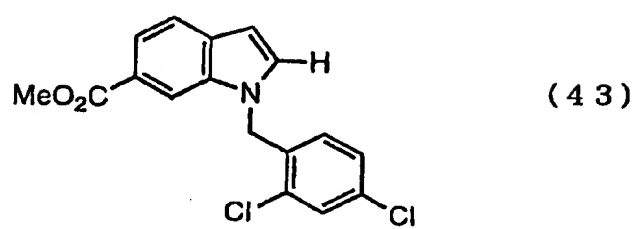
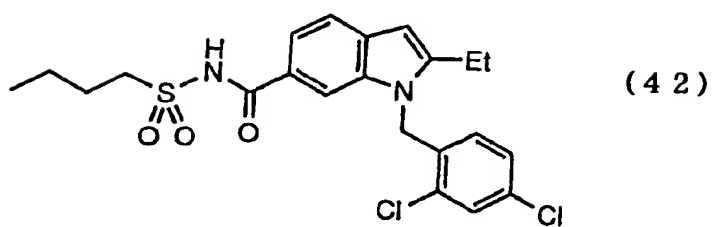
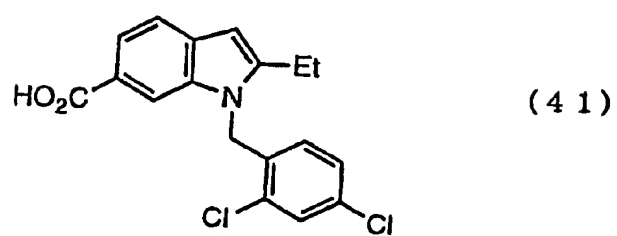
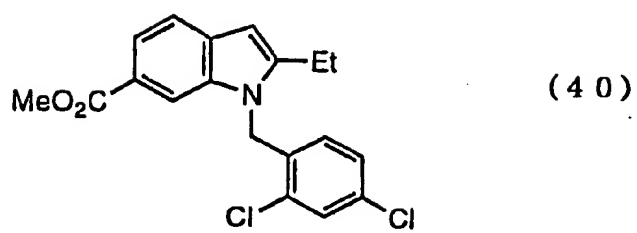
2 / 29

図 2



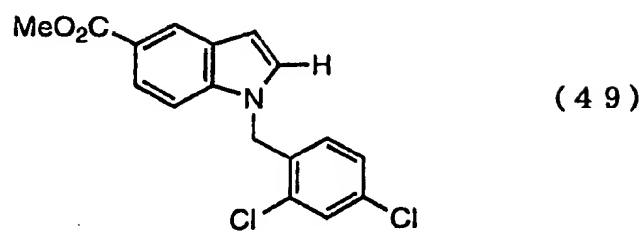
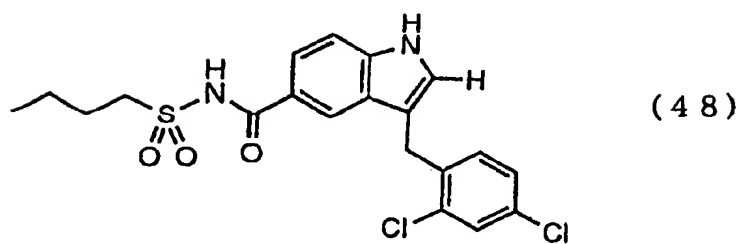
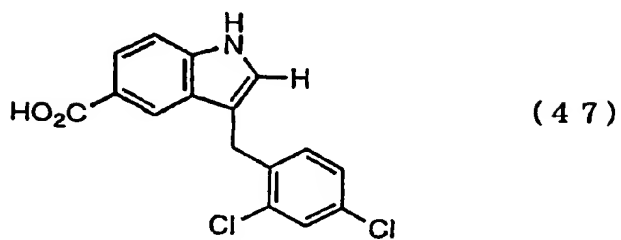
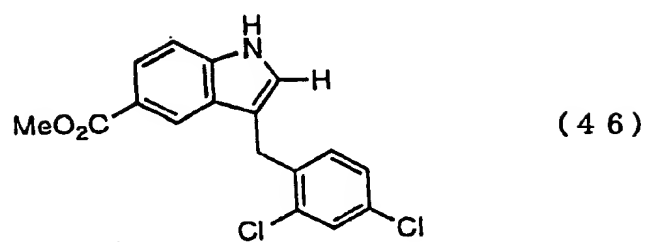
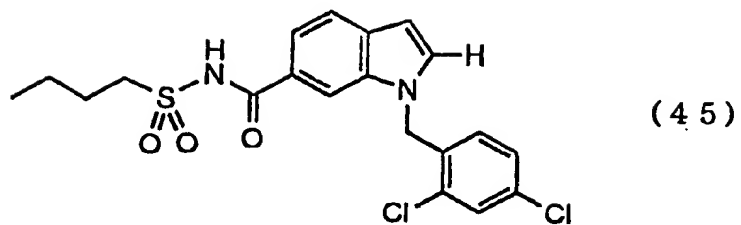
3 / 29

図 3



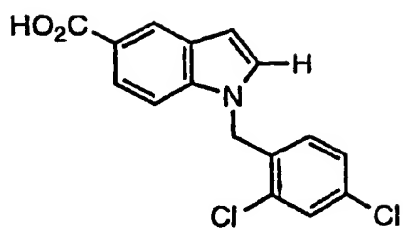
4 / 29

図 4

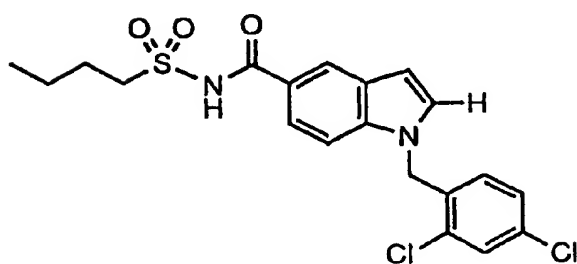


5 / 29

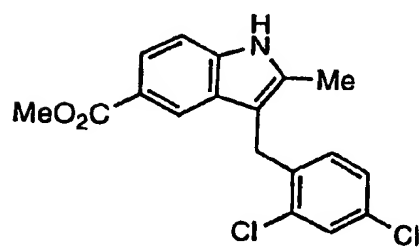
図 5



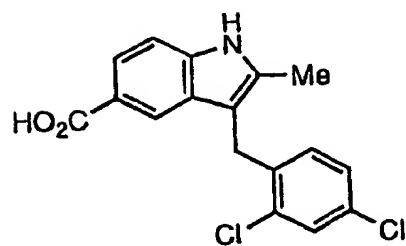
(5 0)



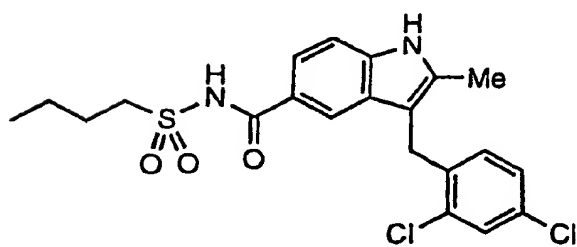
(5 1)



(5 2)



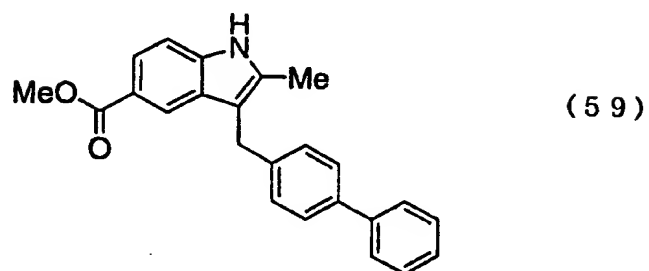
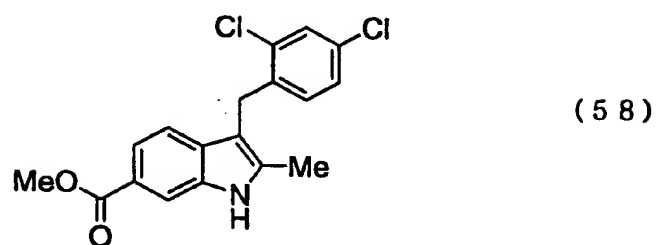
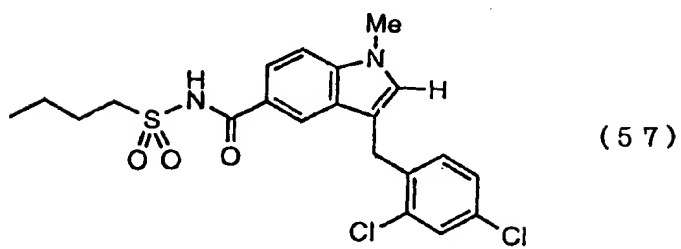
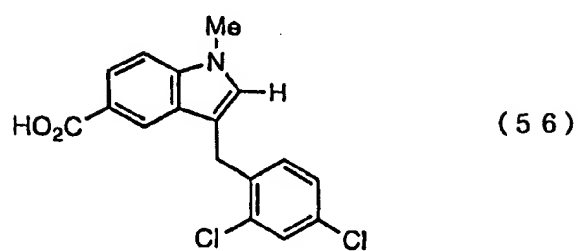
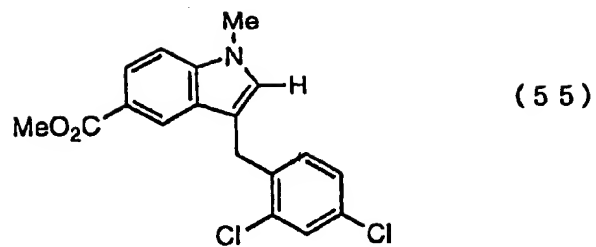
(5 3)



(5 4)

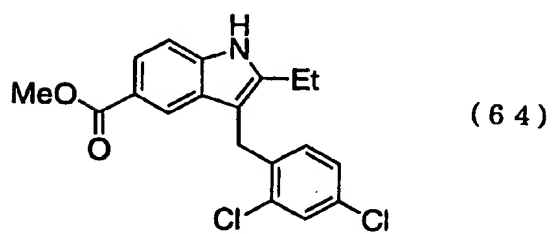
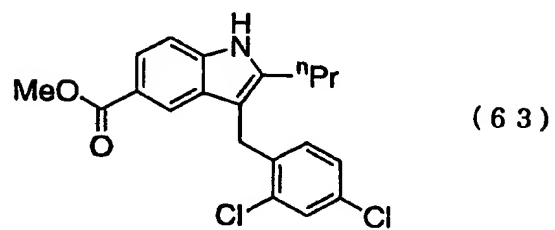
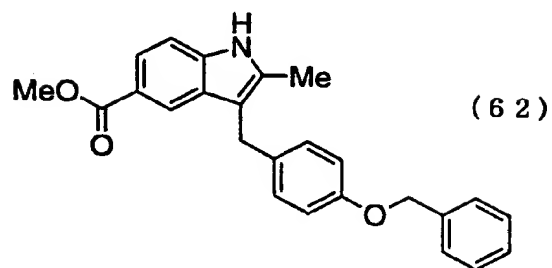
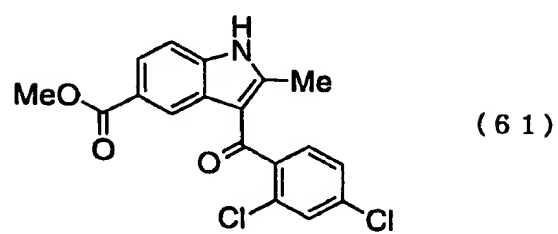
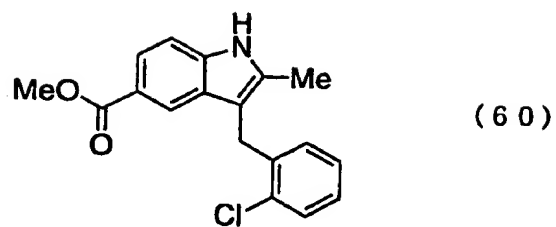
6 / 29

図 6



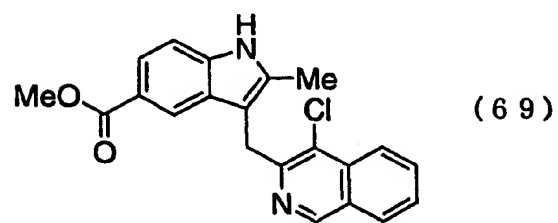
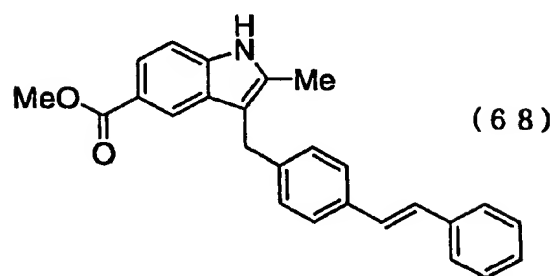
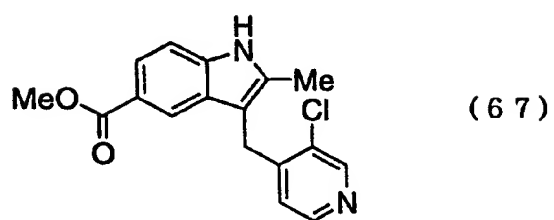
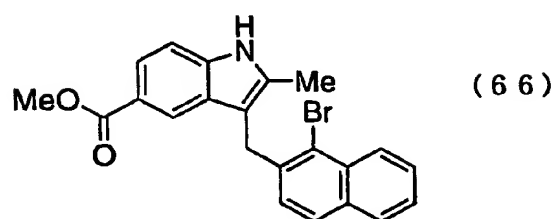
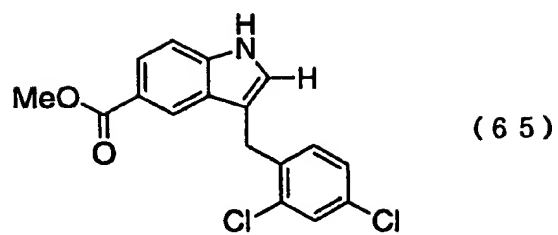
7 / 29

図 7



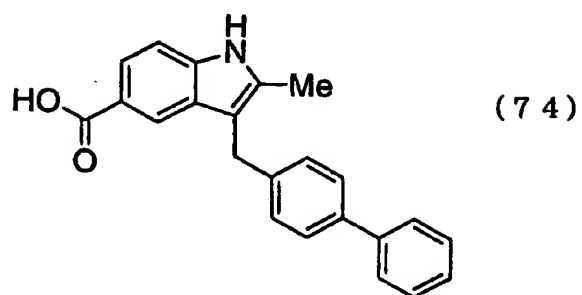
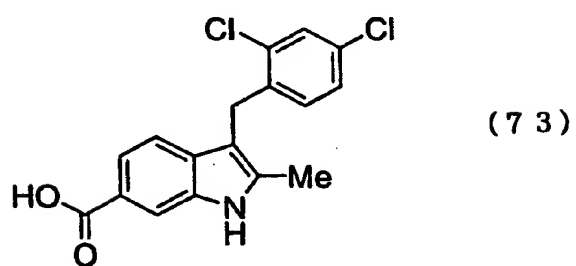
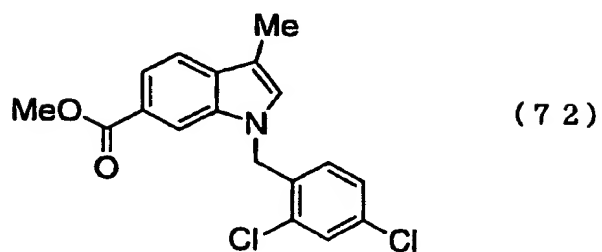
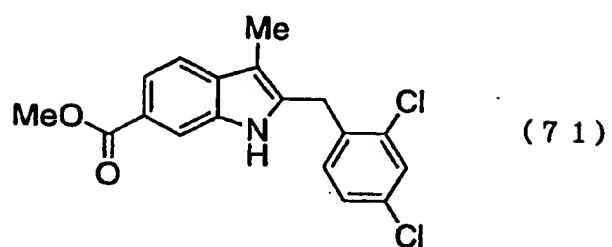
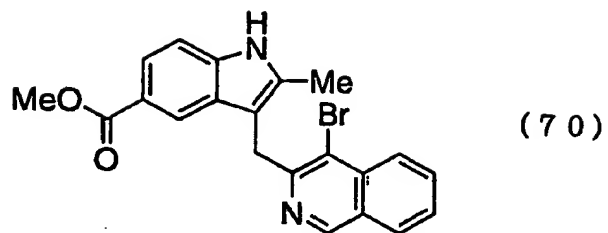
8 / 29

図 8



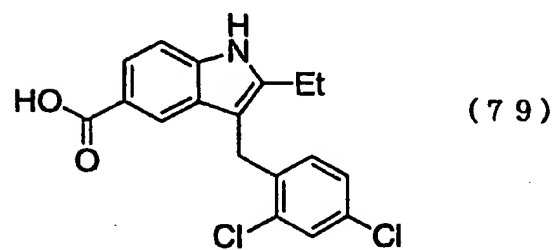
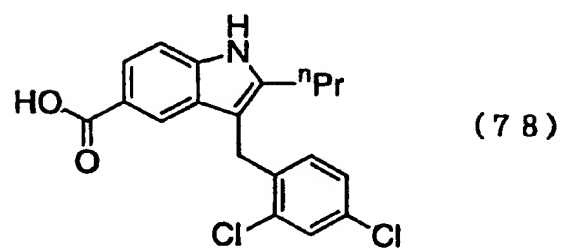
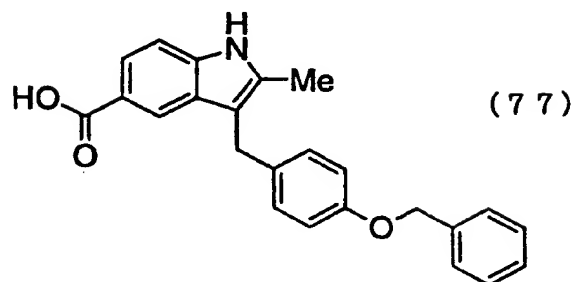
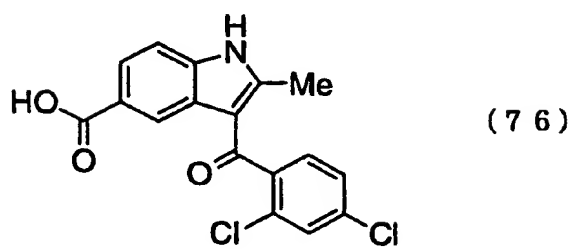
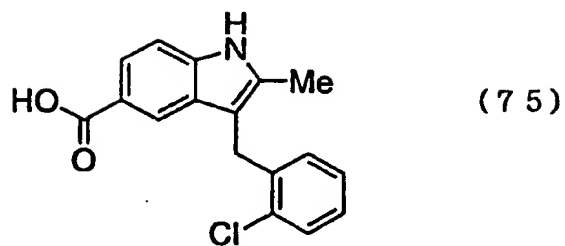
9 / 29

図 9



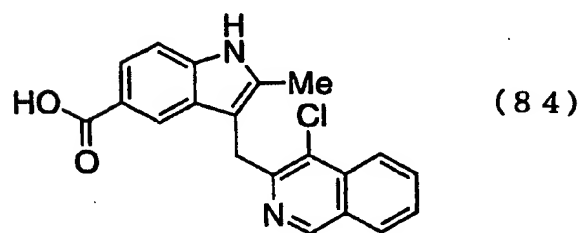
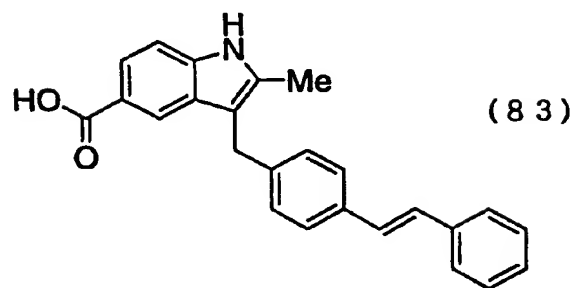
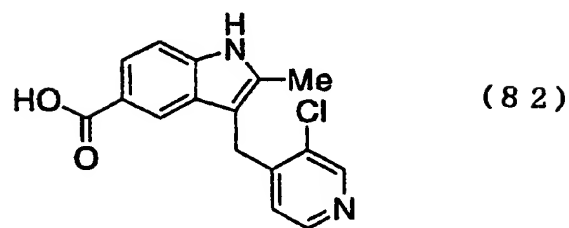
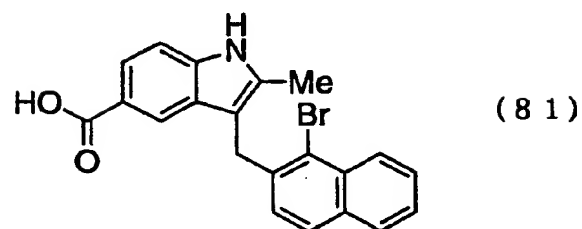
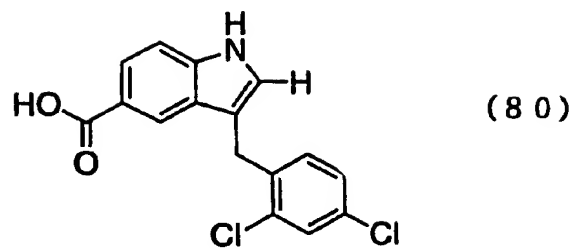
10 / 29

図 10



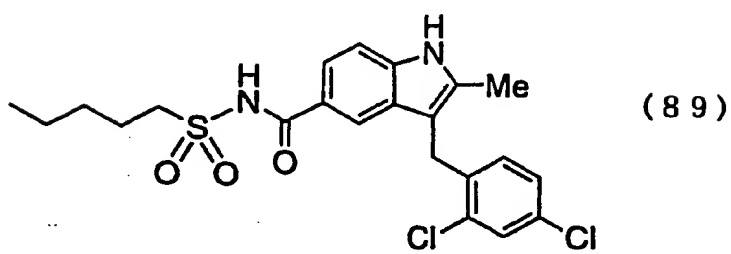
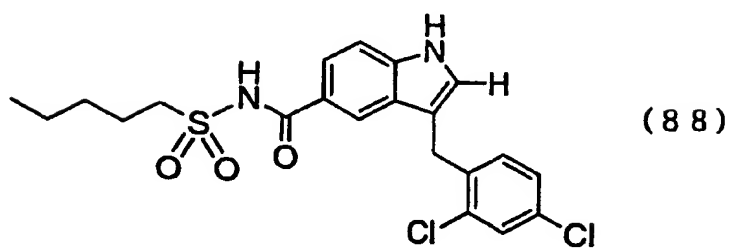
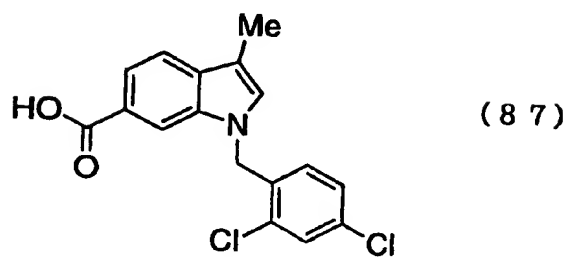
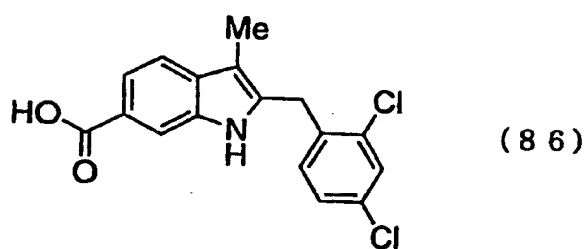
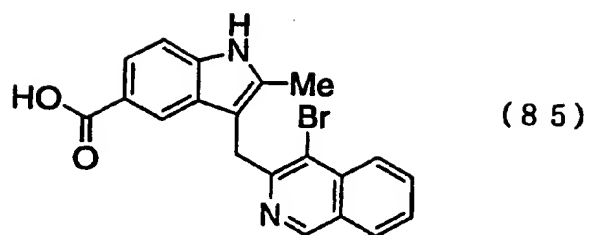
11 / 29

図 11



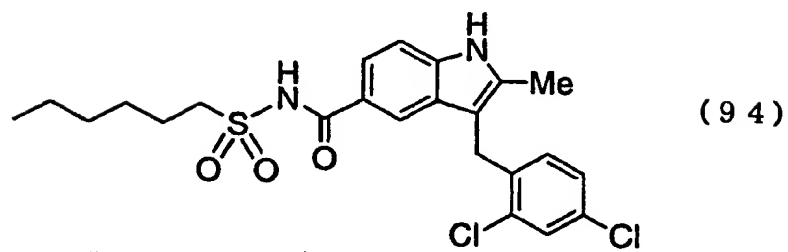
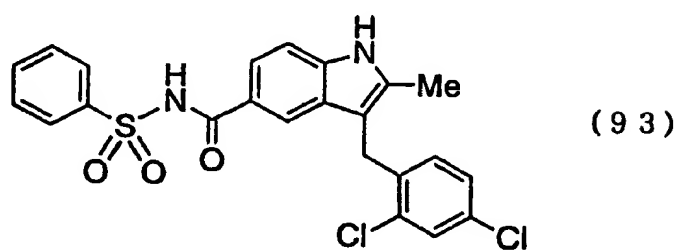
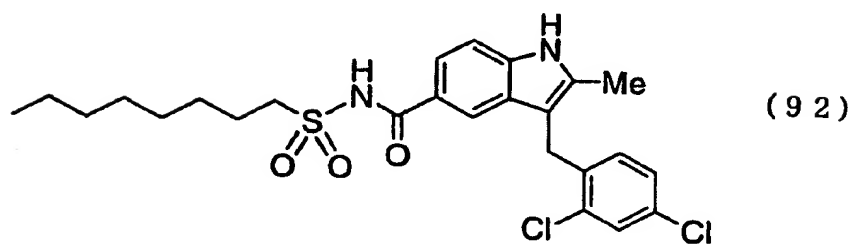
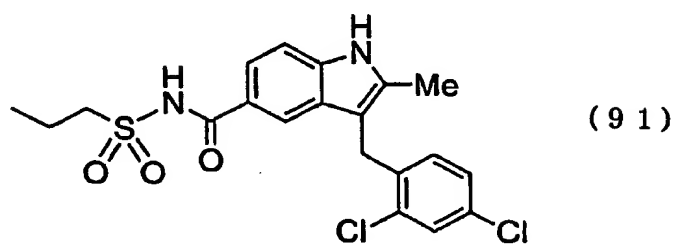
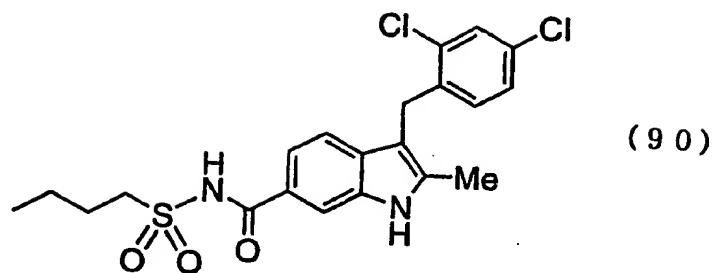
12 / 29

図 12



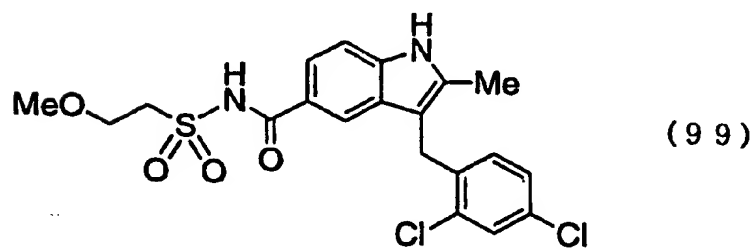
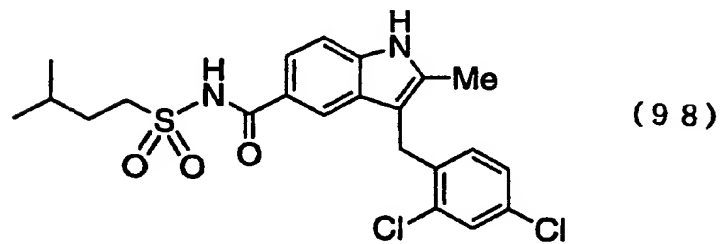
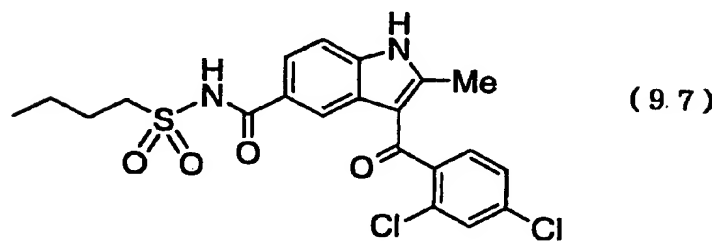
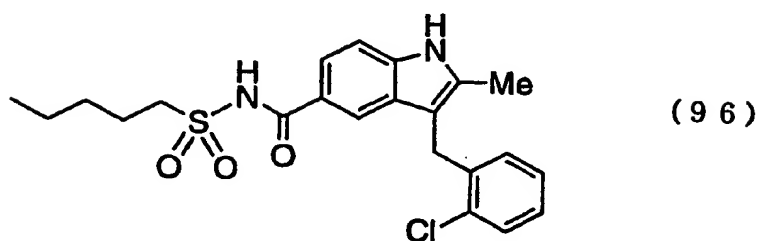
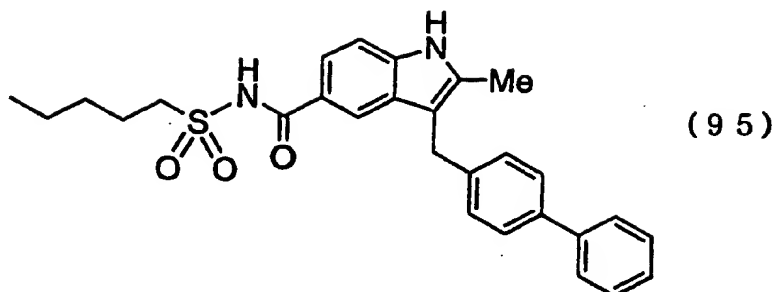
13 / 29

図 13



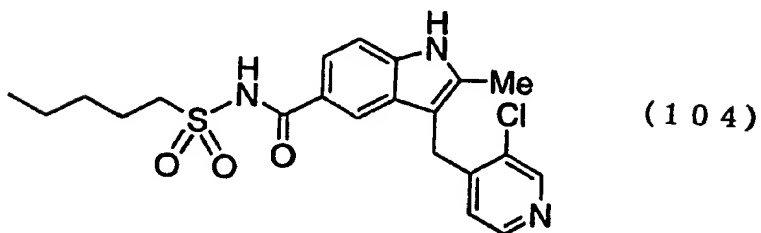
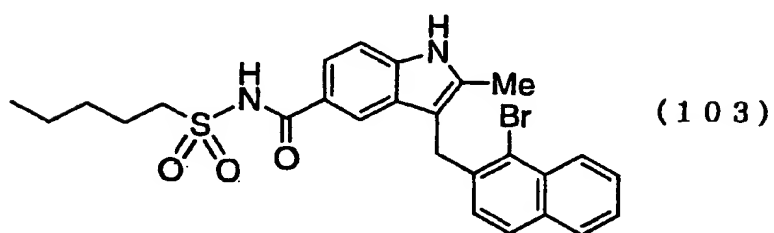
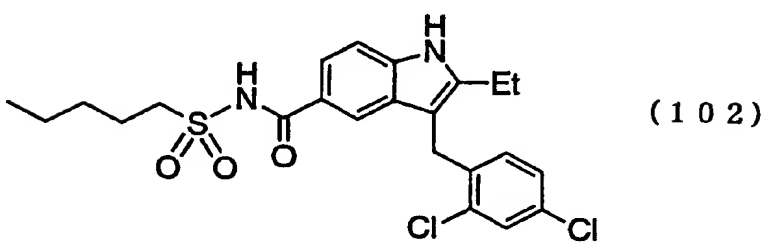
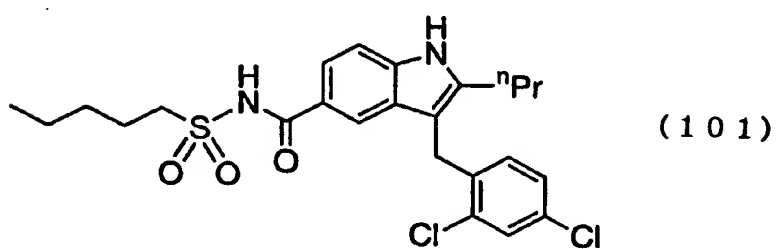
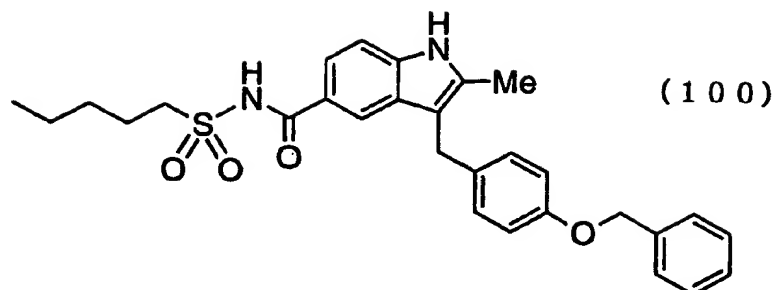
14 / 29

図 14



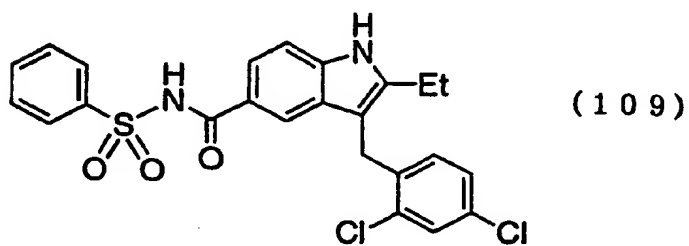
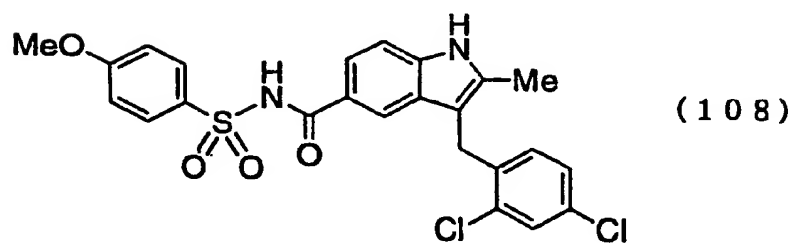
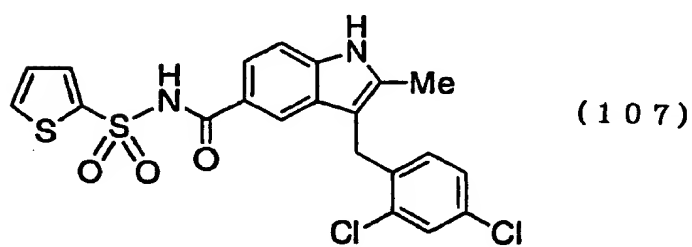
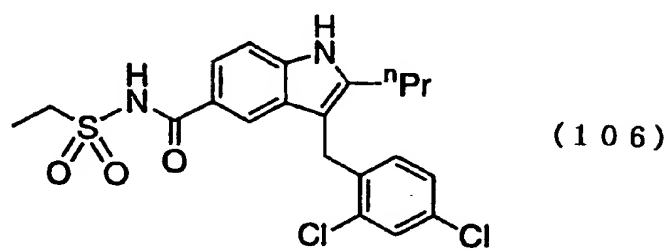
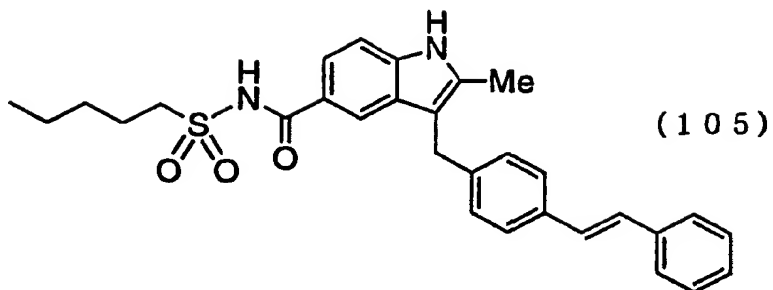
15 / 29

図 15



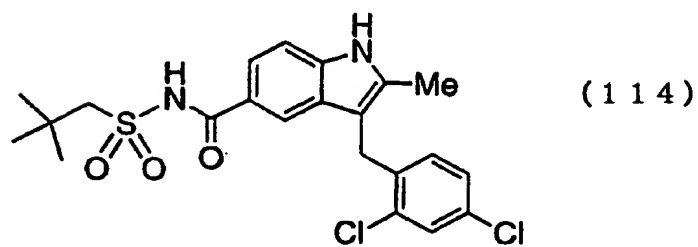
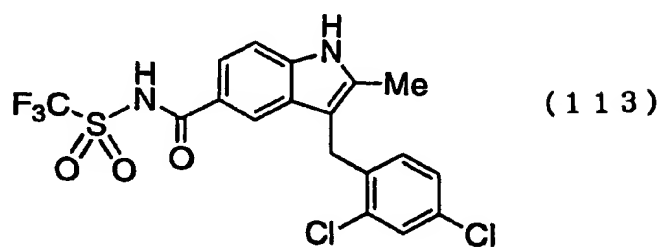
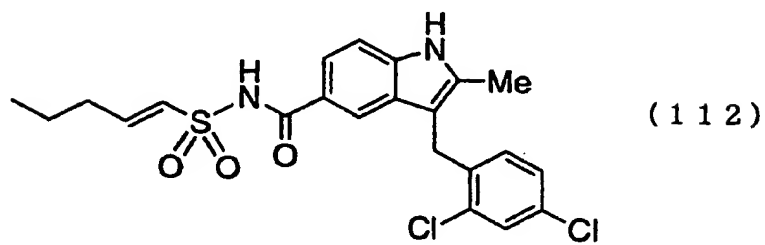
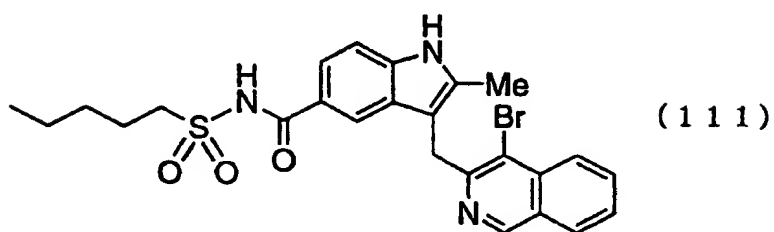
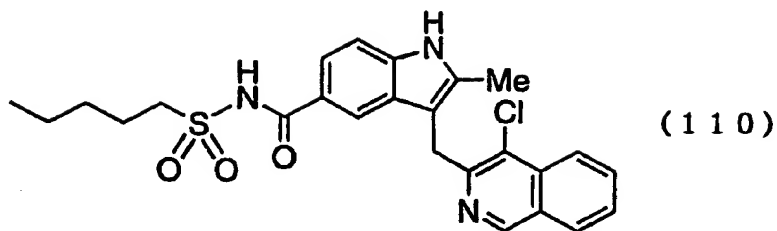
16 / 29

図 16



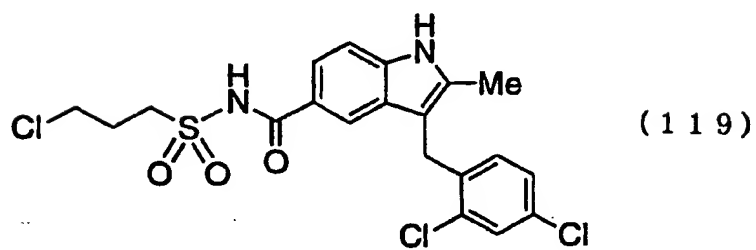
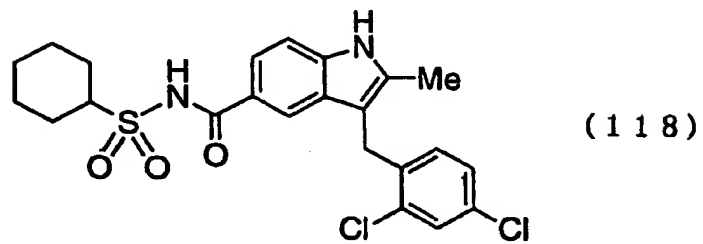
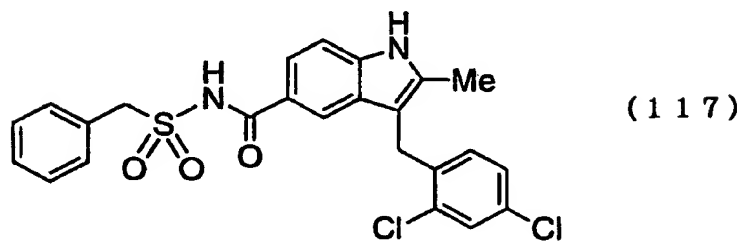
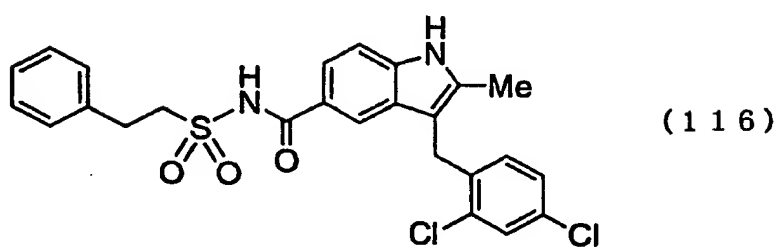
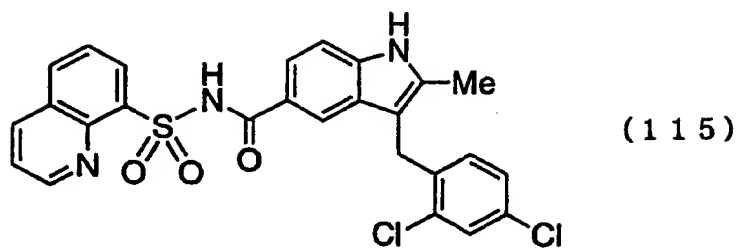
17 / 29

図 17



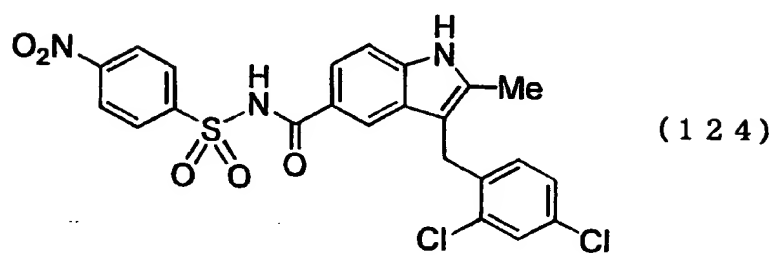
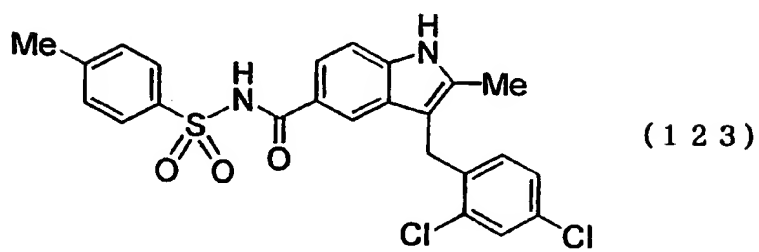
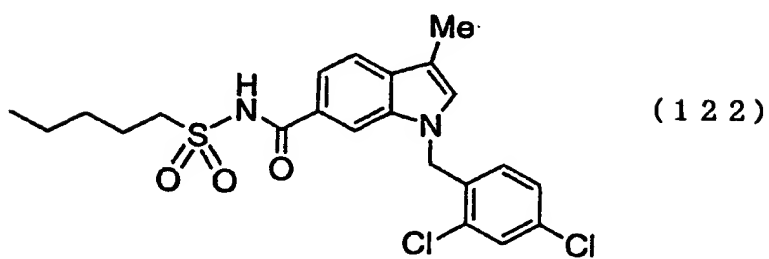
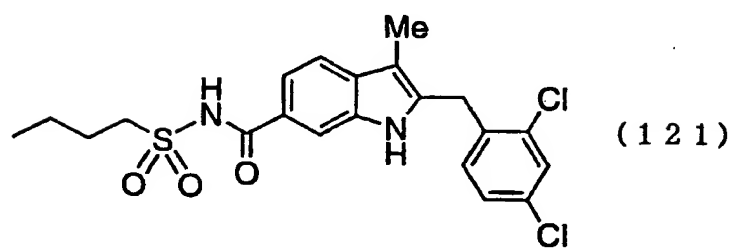
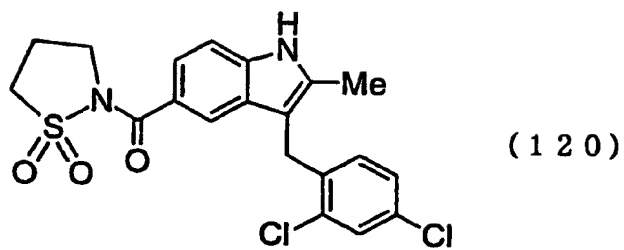
18 / 29

図 18



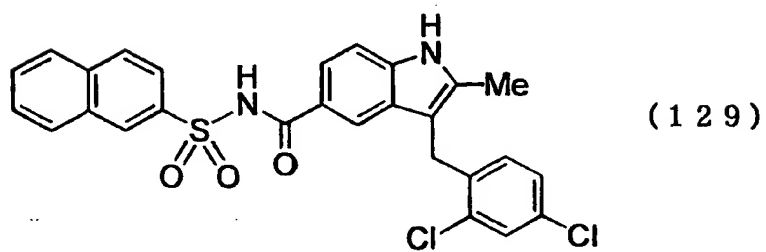
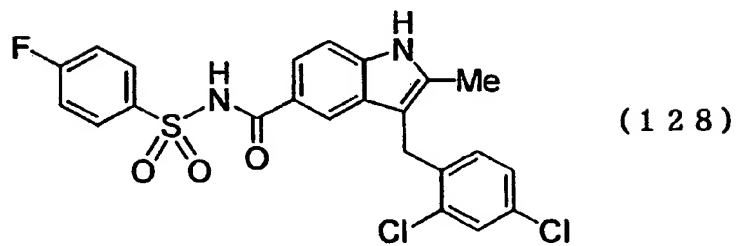
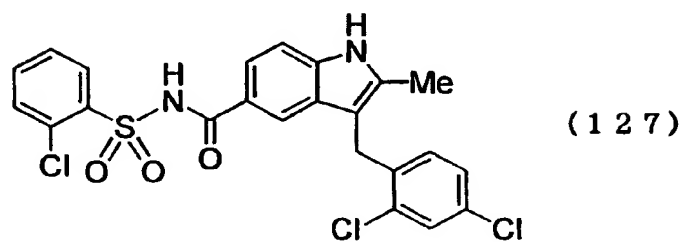
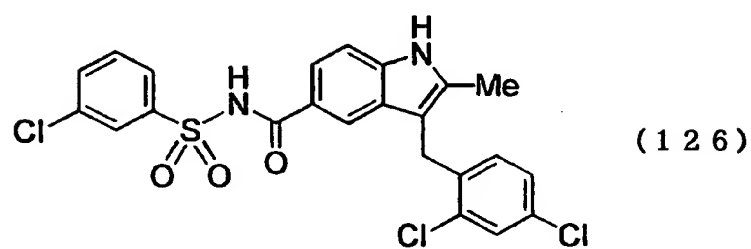
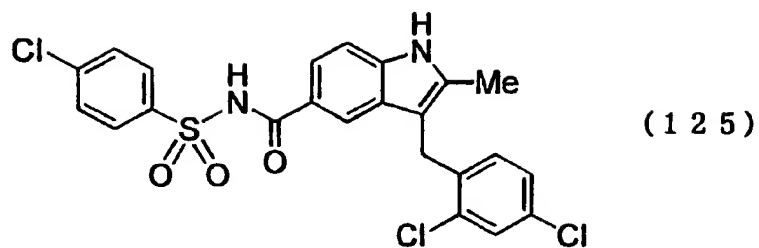
19 / 29

図 19



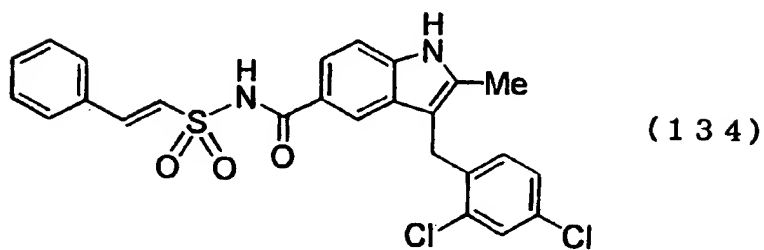
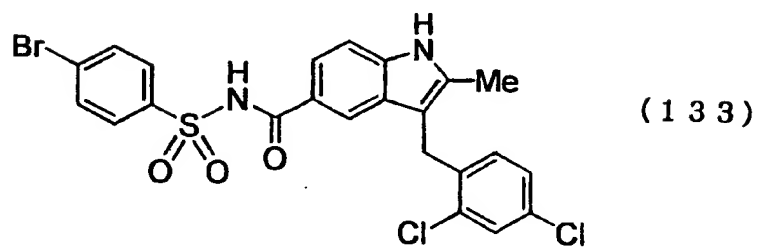
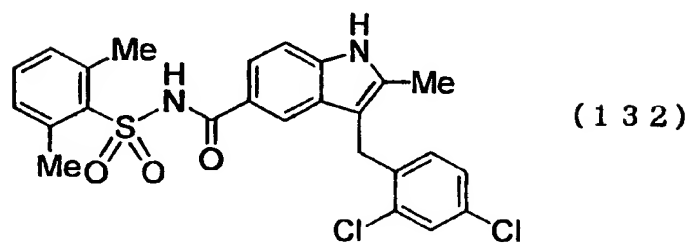
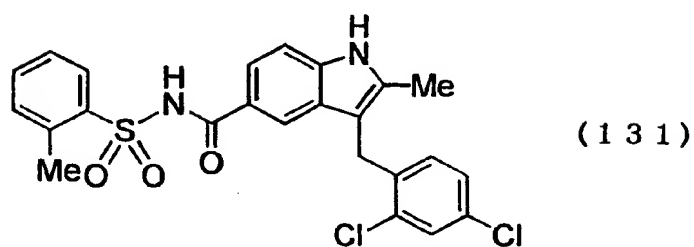
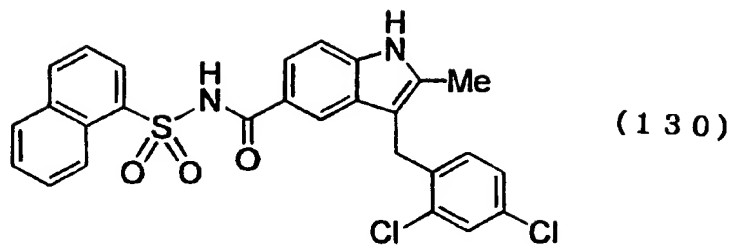
20 / 29

図 20



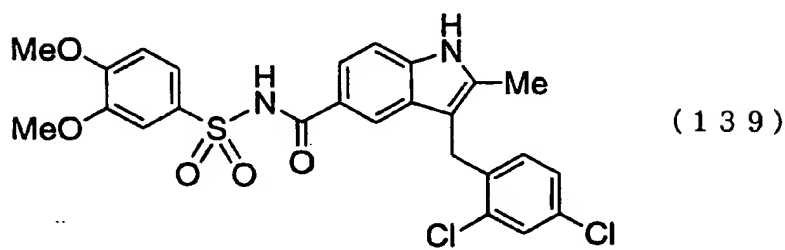
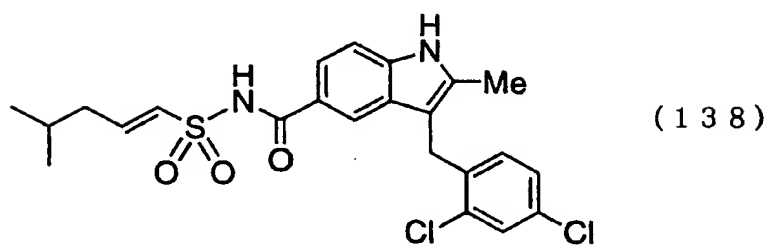
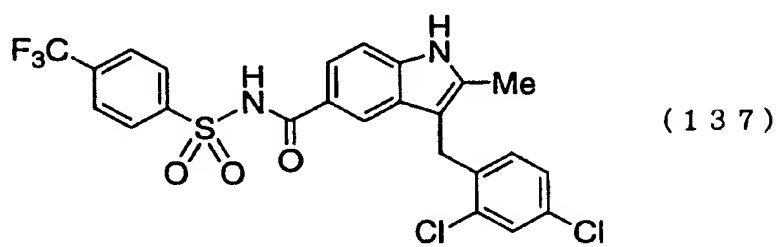
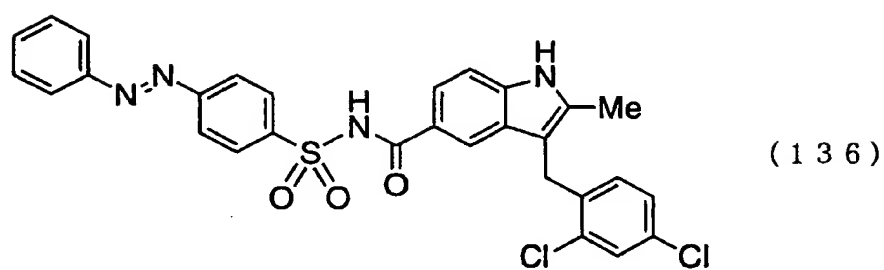
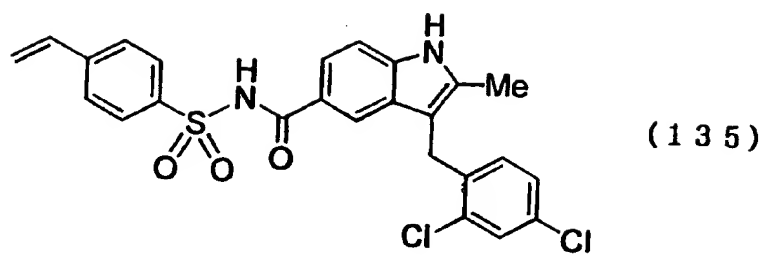
21 / 29

図 21



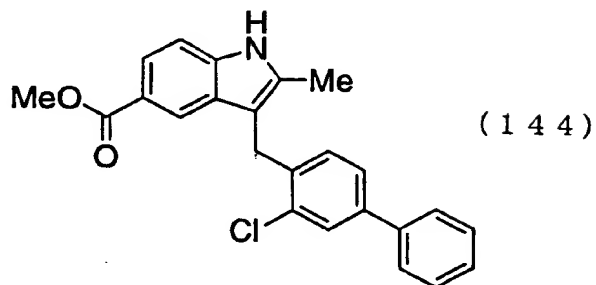
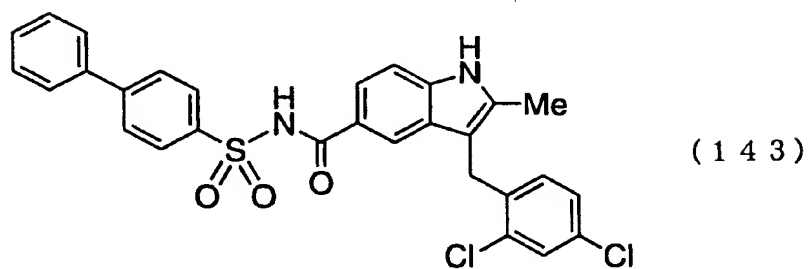
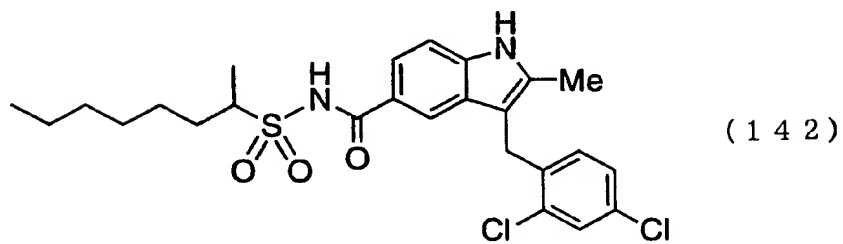
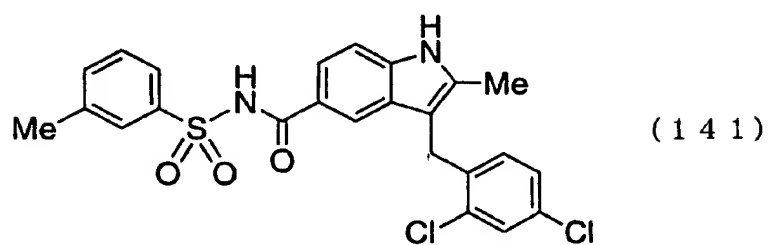
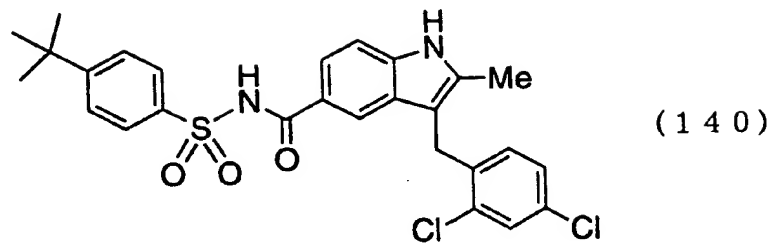
22 / 29

図 22



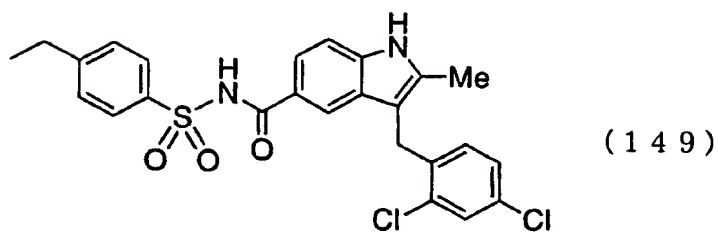
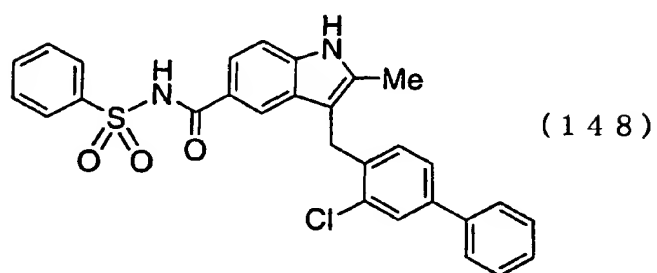
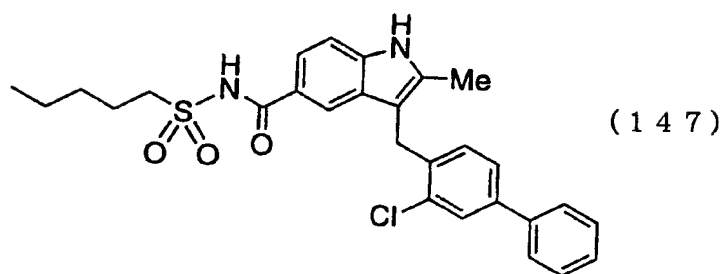
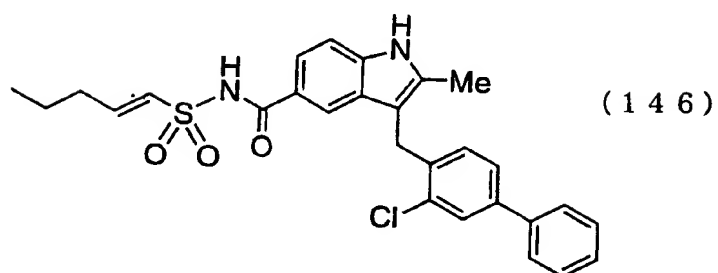
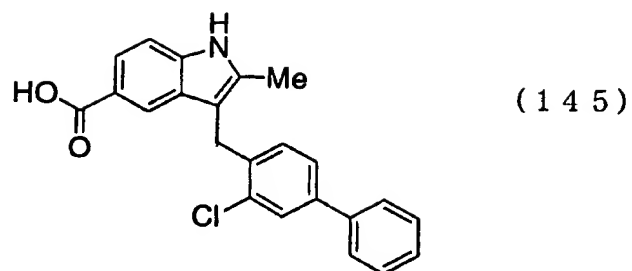
23 / 29

図 23



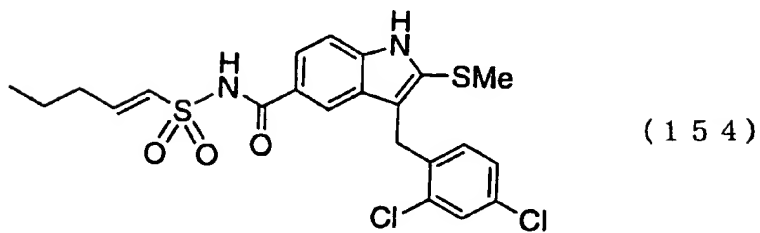
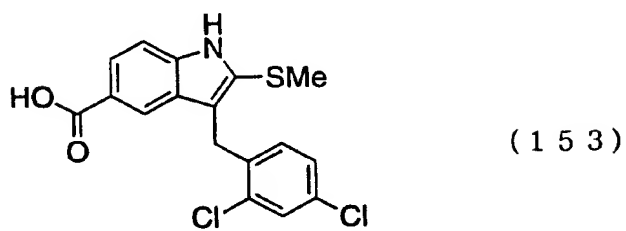
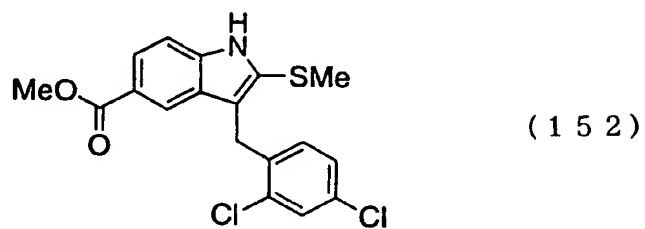
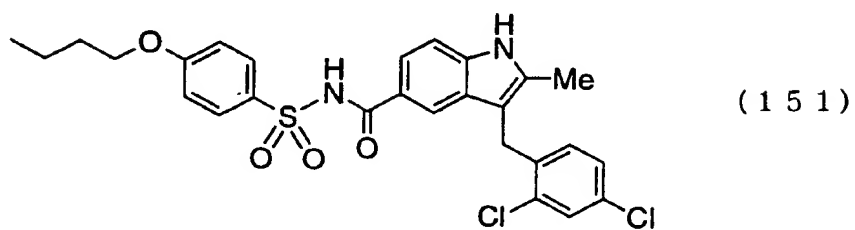
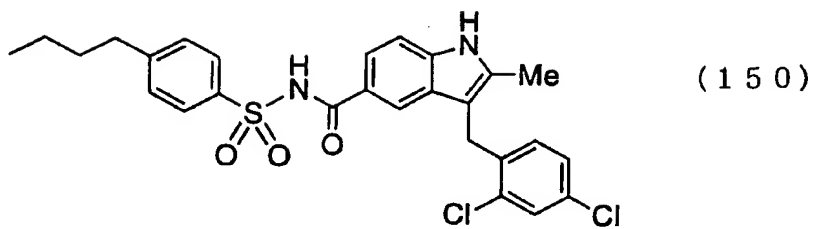
24 / 29

図 24



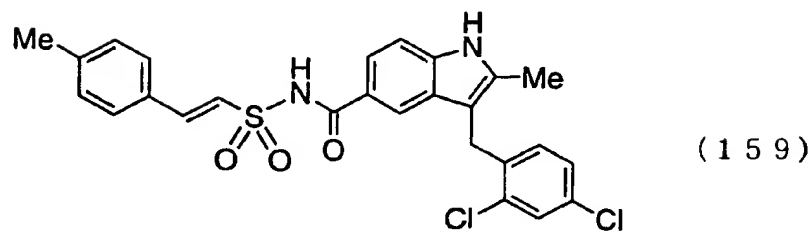
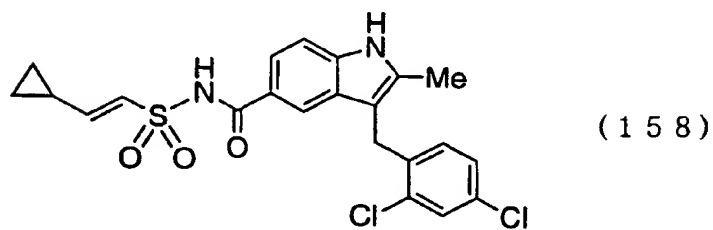
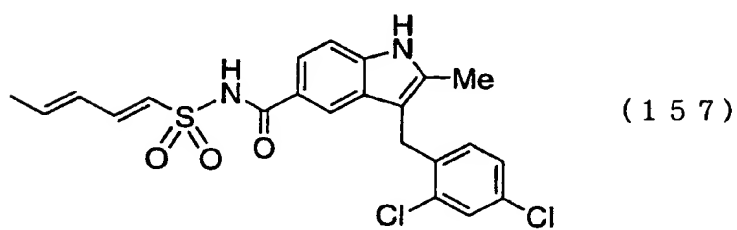
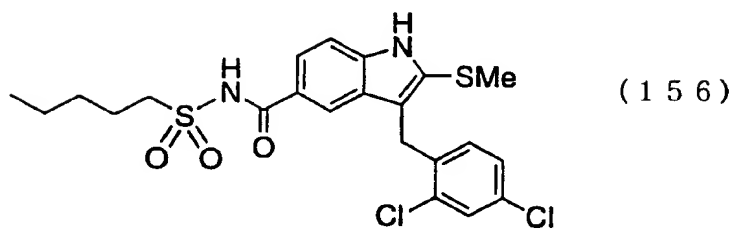
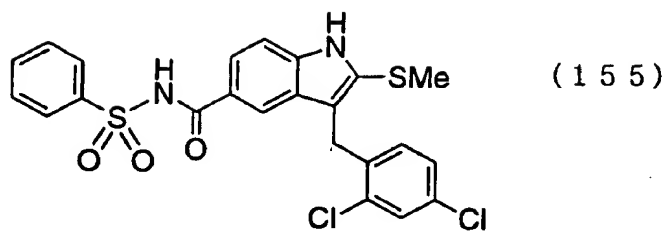
25 / 29

図 25



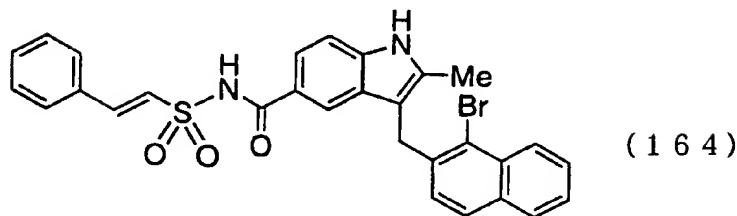
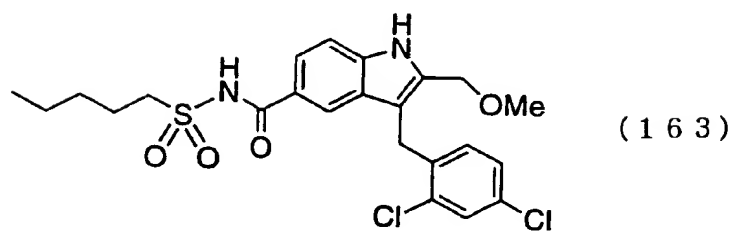
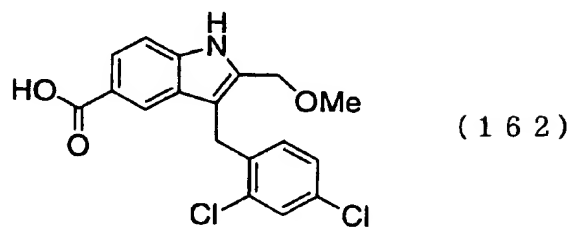
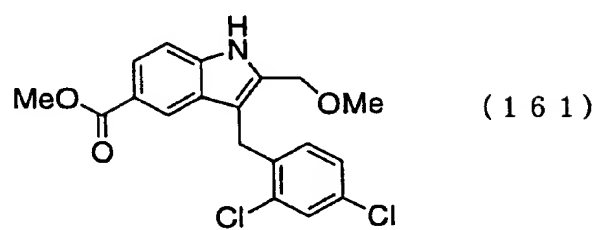
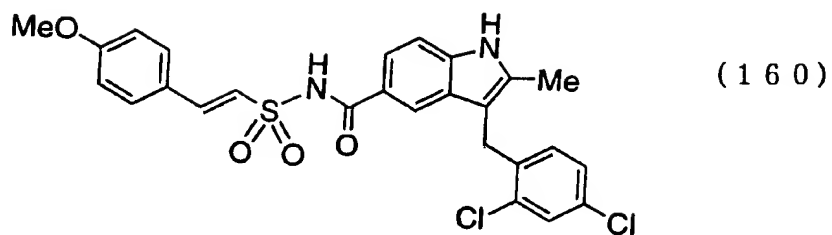
26 / 29

図 26



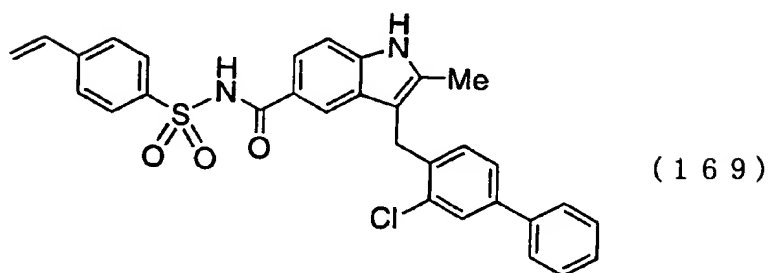
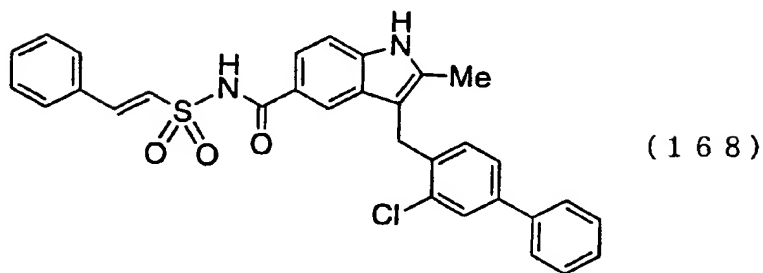
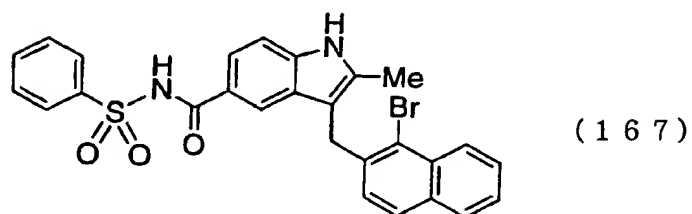
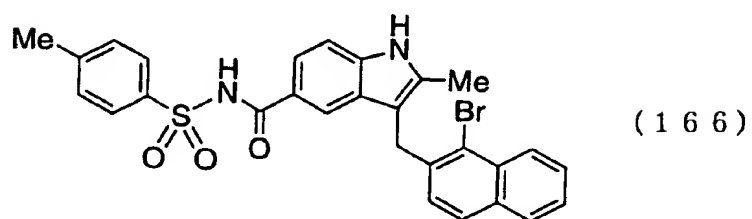
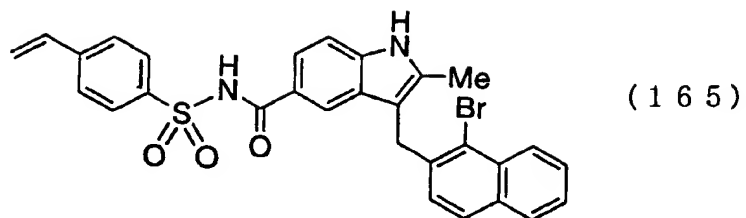
27 / 29

図 27



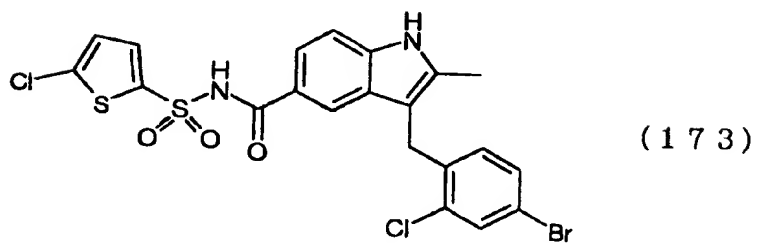
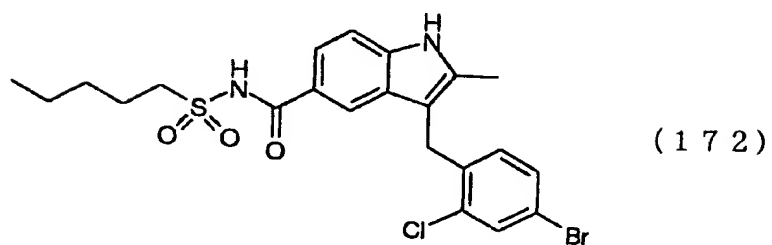
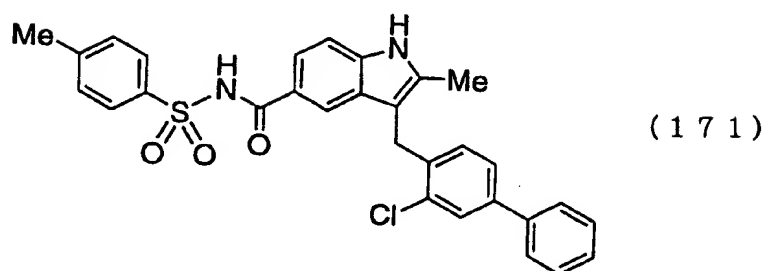
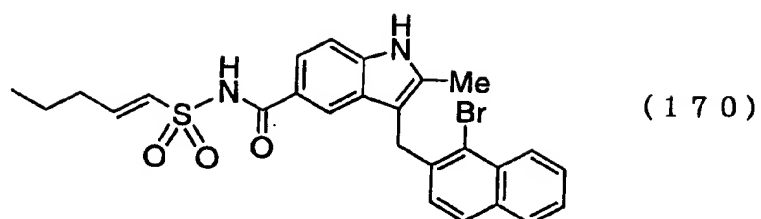
28 / 29

図 28



29 / 29

図 29



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03592

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D209/08, 10, 12, 401/06, 12, 417/06, A61K31/40, 425, 44, 475

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D209/08, 10, 12, 401/06, 12, 417/06, A61K31/40, 425, 44, 475

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN (CA, REGISTRY)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 5-345778, A (Lilly Industries, Ltd.), December 27, 1993 (27. 12. 93), Particularly Claims and Examples & EP, 539117, A1 & CA, 2081133, A & US, 5410061, A	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 16, 23, 26, 31 11, 14, 17-22, 24, 25, 27-30
X	JP, 8-208602, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), August 13, 1996 (13. 08. 96), Particularly Claims and Examples & EP, 708091, A & CA, 2160600, A	1, 10-12, 27-30
X A	JP, 4-230661, A (Lilly Industries, Ltd.), August 19, 1992 (19. 08. 92), Particularly Claims and Examples & EP, 476935, A & CA, 2051460, A & US, 5185361, A	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 27, 31 11-26, 28-30

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 2, 1997 (02. 12. 97)

Date of mailing of the international search report

December 16, 1997 (16. 12. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03592

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 7-10839, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), January 13, 1995 (13. 01. 95), Particularly Claims and Examples & EP, 622356, A1 & CA, 2121391, A & CN, 1106800, A	1, 10-12, 27-30
X	JP, 62-153271, A (Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.), July 8, 1987 (08. 07. 87), Particularly Claims and Examples (Family: none)	27, 29
X	JP, 6-41068, A (Pfizer Pharmaceuticals Inc.), February 15, 1994 (15. 02. 94), Particularly Claims and Examples & WO, 94/02459, A1 & FI, 9303307, A & AU, 9345291, A & TW, 227556, A & ZA, 9305304, A & NO, 9500212, A & EP, 651743, A1 & CN, 108594, A & SK, 9500086, A & CZ, 9500159, A & US, 5541218, A	27 - 30
X	JP, 4-266870, A (Imperial Chemical Industries PLC.), September 22, 1992 (22. 09. 92), Particularly Claims and Examples & EP, 489547, A1 & AU, 9187946, A & NO, 9104775, A & CA, 2056065, A & FI, 9105735, A & ZA, 9109079, A & PT, 99683, A & US, 5280125, A & NZ, 240624, A & IL, 100055, A	27 - 30
X	WO, 95/16687, A1 (Abbott Laboratories), June 22, 1995 (22. 06. 95), Particularly Claims and Examples & AU, 9513036, A & US, 5486525, A & EP, 734386, A & JP, 9-507474, A	27, 29
X	WO, 96/03377, A1 (Sankyo Co., Ltd.), February 8, 1996 (08. 02. 96), Particularly Claims and Examples & AU, 9530866, A & NO, 9700308, A & FI, 9700328, A & CZ, 9700241, A	27 - 30
P,X	JP, 9-176162, A (Tobishi Yakuhin Kogyo K.K.), July 8, 1997 (08. 07. 97), Particularly Claims and Examples & EP, 780389, A1 & AU, 9676406, A & CA, 2193171, A	27, 28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03592

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3, 6, 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in Claims 3, 6 and 9 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/03592

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C 07 D 209/08, 10, 12, 401/06, 12, 417/06,
A 61 K 31/40, 425, 44, 475

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C 07 D 209/08, 10, 12, 401/06, 12, 417/06,
A 61 K 31/40, 425, 44, 475

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN (CA, REGISTRY)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 5-345778, A (リリー インダストリーズ リミテッド), 27. 1 2月. 1993 (27. 12. 93), 特に、請求の範囲、実施例&EP, 5391 17, A1&CA, 2081133, A&US, 5410061, A	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 15 , 16, 23, 26, 31 11, 14, 17 -22, 24, 25, 27-30
A		
X	J P, 8-208602, A (住友製薬株式会社), 13. 8月. 1996 (13. 08. 96), 特に、請求の範囲、実施例&EP, 708091, A&CA, 216 0600, A	1, 10-12, 27-30

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 12. 97

国際調査報告の発送日

16. 12. 97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J P, 4-230661, A (リリー インダストリーズ リミテッド), 19. 8 月. 1992 (19. 08. 92), 特に、請求の範囲、実施例&EP, 47693 5, A&CA, 2051460, A&US, 5185361, A	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 27, 31 11-26, 28 -30
X	J P, 7-10839, A (住友製薬株式会社), 13. 1月. 1995 (13. 0 1. 95), 特に、請求の範囲、実施例&EP, 622356, A1&CA, 212 1391, A&CN, 1106800, A	1, 10-12, 27-30
X	J P, 62-153271, A (川研フラインケミカル株式会社), 8. 7月. 19 87 (08. 07. 87), 特に、請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	27, 29
X	J P, 6-41068, A (ファイザー製薬株式会社), 15. 2月. 1994 (1 5. 02. 94), 特に、請求の範囲、実施例&WO, 94/02459, A1&F 1, 9303307, A&AU, 9345291, A&TW, 227556, A&Z A, 9305304, A&NO, 9500212, A&EP, 651743, A1& CN, 108594, A&SK, 9500086, A&CZ, 9500159, A& US, 5541218, A	27-30
X	J P, 4-266870, A (インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ビーエ ルシー), 22. 9月. 1992 (22. 09. 92), 特に、請求の範囲、実施例 &EP, 489547, A1&AU, 9187946, A&NO, 9104775, A&CA, 2056065, A&FI, 9105735, A&ZA, 9109079 , A&PT, 99683, A&US, 5280125, A&NZ, 240624, A &IL, 100055, A	27-30
X	WO, 95/16687, A1 (アボット・ラボラトリーズ), 22. 6月. 199 5 (22. 06. 95), 特に、請求の範囲、実施例&AU, 9513036, A& US, 5486525, A&EP, 734386, A&JP, 9-507474, A	27, 29
X	WO, 96/03377, A1 (三共株式会社), 8. 2月. 1996 (08. 02 . 96), 特に、請求の範囲、実施例&AU, 9530866, A&NO, 9700 308, A&FI, 9700328, A&CZ, 9700241, A	27-30
P, X	J P, 9-176162, A (東菱薬品工業株式会社), 8. 7月. 1997 (08 . 07. 97), 特に、請求の範囲、実施例&EP, 780389, A1&AU, 9 676406, A&CA, 2193171, A	27, 28

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3, 6, 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲3, 6, 9に記載された発明は、人の身体の治療方法に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるがこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。